

**Untersuchung der akuten Effekte einer uniaxialen und biaxialen AAT-
Herzschrittmacherstimulation auf die Häufigkeit postoperativer
Vorhoffarrhythmien nach aortokoronarer Bypassoperation.**

**Eine prospektiv randomisierte klinische Studie an 90 konsekutiven Patienten mit
koronarer Herzerkrankung.**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des
Fachbereiches Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von: Thomas Neumann

Aus: Frankfurt am Main, Deutschland

Gießen, 2002

Aus der

Kerckhoff-Klinik, Abteilung für Kardiologie

- Leiter: Prof. Dr. med. C.W. Hamm

Benekestr. 2-8

D-61231 Bad Nauheim

Betreuer: PD Dr. med. J. Neuzner

Gutachter: PD Dr. med. J. Neuzner

Gutachter: PD Dr. med. J. Bauer

Tag der Disputation: 23.05.2003

Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis.....	3
1. Einleitung.....	5
1.1. Epidemiologie atrialer Tachyarrhythmien unter besonderer Berücksichtigung von Vorhofflimmern.....	5
1.2. Therapie von Vorhofflimmern.....	7
1.3. Elektrophysiologische Mechanismen der Herzschrittmacherstimulation.....	11
1.4. Ziele des Promotionsvorhabens.....	14
2. Material und Methode.....	15
2.1. Material.....	15
2.1.1. Herzschrittmacherzubehör.....	15
2.1.2. EKG-Zubehör.....	18
2.1.3. OP-Material.....	19
2.2. Methode.....	20
2.2.1. Einschlusskriterien.....	20
2.2.2. Ausschlusskriterien.....	20
2.2.3. OP-Verlauf.....	21
2.2.4. Durchführung der Implantation.....	21
2.2.5. Telemetrische Daten.....	22
2.2.6. P-Wellenmessung im 12-Kanal-EKG.....	26
2.2.7. Langzeit-EKG.....	26
2.2.8. Randomisierung.....	26
2.2.9. Herzschrittmacherprogrammierung.....	27
2.2.10. Erfasste Daten.....	30
2.2.11. Statistik.....	33
3. Ergebnisse.....	35
3.1. Klinische Charakteristika und OP-Daten aller Patienten.....	35
3.1.1. Alter und Geschlecht.....	35
3.1.2. Vorhofgröße.....	37
3.1.3. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.....	38
3.1.4. Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt.....	39
3.1.5. Anzahl der Bypasses pro Gruppe.....	39
3.1.6. Aortenabklemmzeit.....	40
3.1.7. β -Blockertherapie.....	41
3.1.8. Diabetes mellitus.....	42
3.1.9. Dauer des Krankenhausaufenthaltes.....	42
3.2. 12-Kanal-EKG- und Langzeit-EKG-Analyse.....	43
3.2.1. P-Wellendauer im EKG.....	43
3.2.2. Reduktion der P-Wellendauer durch Schrittmacherstimulation.....	44
3.2.3. Minimale, maximale und durchschnittliche Herzfrequenz am ersten bis dritten	

postoperativen Tag.....	46
3.2.4. Durchschnittliche Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen am ersten bis dritten postoperativen Tag.....	47
3.2.5. Anzahl und Dauer der Vorhofflimmerepisoden aller Patienten.....	48
3.3. Gemessene Telemetriedaten.....	49
3.3.1. Stimulationsreizschwelle.....	49
3.3.2. Wahrnehmungsschwelle.....	49
3.3.3. Stimulationsimpedanz.....	50
3.4. Vergleich der verschiedenen Stimulationsmodi bezüglich dem Auftreten von Vorhofflimmern.....	51
3.4.1. Zeitspanne bis zum ersten Auftreten von Vorhofflimmern.....	51
3.4.2. Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Vorhofflimmern.....	52
3.4.3. Anzahl der Episoden mit Vorhofflimmern.....	55
3.4.4. Dauer der Episoden mit Vorhofflimmern.....	57
3.4.5. Gesamtbelastung durch Vorhofflimmern, AF-Burden.....	58
3.4.6. Tageszeitliche Verteilung der Episoden mit Vorhofflimmern.....	59
3.5. Arrhythmieanalyse.....	61
3.5.1. Mittlere Herzfrequenz 1 Minute und 6 Minuten vor dem Beginn von Vorhofflimmern.....	61
3.5.2. Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen 1 Minute und 6 Minuten vor dem Beginn von Vorhofflimmern.....	62
3.5.3. Initiierungsmechanismen von Vorhofflimmern.....	63
3.6. Herzschrittmacherinduzierte Komplikationen.....	65
4. Diskussion.....	67
4.1. Vergleich unserer klinischen Ergebnisse mit bereits erbrachten experimentellen und klinischen Ergebnissen zur biatrialen Stimulation.....	67
4.2. Zusammenfassung.....	84
5. Anhang.....	86
5.1. Patienteninformationsbogen & Einverständniserklärung.....	86
5.2. Patientenversicherung.....	89
5.3. Ethikkommissionsantrag.....	91
5.4. CE-Zulassung des Vigor-Herzschrittmacher.....	92
6. Literaturverzeichnis.....	93
7. Lebenslauf.....	111
8. Danksagung.....	113

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie atrialer Tachyarrhythmien unter besonderer Berücksichtigung von Vorhofflimmern

Neben singulären supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen ist Vorhofflimmern die häufigste kardiale Rhythmusstörung. Die Prävalenz von Vorhofflimmern beträgt ungefähr 0,7% der Gesamtbevölkerung in Deutschland. In den USA sind mindestens 2,2 Millionen Menschen von Vorhofflimmern betroffen [40]. 1995 war Vorhofflimmern die primäre Diagnose bei 1,3 Millionen ambulanter Arztbesuche in den USA [104]. Die Zahl der Krankenhausbehandlungen wegen Vorhofflimmern ist von 111000 seit 1984 auf 270000 in 1994 gestiegen [56,103]. Für Deutschland muß eine ungefähre Zahl von 800000 Patienten mit dieser Rhythmusstörung angenommen werden.

Epidemiologische Studien zeigen einen engen Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Vorhofflimmern und steigendem Lebensalter [40,80,121]. Etwa 70% der Patienten mit Vorhofflimmern sind zwischen 65 und 85 Jahre alt [40]. Angesichts der Altersentwicklung der Bevölkerung westlicher Industrienationen ist eine weitere Zunahme der Zahl von Patienten mit Vorhofflimmern in den nächsten Jahren zu erwarten.

Aus diesen Zahlen und der mit Vorhofflimmern verbundenen Morbidität ergibt sich eine große ökonomische Bedeutung dieser Herzrhythmusstörung [94].

Besonders in Subpopulationen von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen spielt Vorhofflimmern medizinisch und ökonomisch eine wichtige Rolle und insbesondere auch nach durchgeführten herzchirurgischen Eingriffen [3,13,19,93]. Als ein Beispiel sei hier nur auf die Entität des postoperativen Vorhofflimmerns nach herzchirurgischen Eingriffen hingewiesen. In einer amerikanischen Untersuchung an 570 Patienten, die sich einer aorto-koronaren Bypassoperation unterziehen mußten, trat postoperatives Vorhofflimmern bei 189

Patienten (33%) auf [3]. Vorhofflimmern war dabei verantwortlich für eine Verlängerung der stationären Behandlung von im Mittel 4,9 Tagen, was zu zusätzlichen Kosten von 10055 \$ bis 11500 \$ führte [3]. Eine andere bereits 1996 veröffentlichte prospektiv durchgeführte amerikanische Multicenter-Studie an 2417 Patienten, welche sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen hatten, zeigte sich postoperatives Vorhofflimmern bei 27% der Patienten. Hierbei wurde festgestellt, dass das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern einen signifikanten Effekt auf die Verlängerung der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und des gesamten Krankenhausaufenthaltes hatte [93].

Vorhofflimmern ist mit 11 bis 44% die am häufigsten in der Literatur angegebene Arrhythmie in der frühen postoperativen Phase nach Operationen am offenen Herzen [2,13,14,20,24,27,38,47,49,132]. Im Vergleich dazu wurde das Risiko postoperativen Vorhofflimmerns nach nicht-kardialen Operationen mit 4% angegeben [18,20,113]. Trotz großer Fortschritte in der operativen Technik, Anästhesie und der Kardioprotektion [3,16,113,130] konnte in den vergangenen Jahren keine wesentliche Verringerung der Inzidenz postoperativen Vorhofflimmerns erreicht werden. Das Auftreten von Vorhofflimmern wird mit einer Häufung am zweiten und dritten postoperativen Tag beschrieben [9,11,12,55,96]. Die wichtigsten Komplikationen, die aus solch einer Rhythmusstörung heraus resultieren können sind die akute kardiale Dekompensation, Nebenwirkungen einer antiarrhythmischen Medikation, thrombembolische Prozesse bzw. antikoagulationsbedingte hämorrhagische Komplikationen [2,25,113].

Die Ätiologie des postoperativen Vorhofflimmerns ist komplex und nicht vollständig aufgeklärt. Eine exzessive Kathecholaminproduktion des Körpers während der perioperativen Phase spielt ebenso eine unbestrittene Rolle wie eine perikardiale Entzündungsreaktion, Schwankungen im neurohormonalen Gleichgewicht und den zellulären elektrischen Eigenschaften [113].

Bezüglich demographischer Aspekte der Patienten wurden klinische und elektrophysiologische Prädiktoren für das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern identifiziert. Dabei ist das Lebensalter der Patienten der signifikanteste unabhängige prädiktive Faktor für das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern. Ein bestehender arterieller Hypertonus wird uneinheitlich als unabhängiger prädiktiver Faktor bewertet [3,113]. Alter und arterielle Hypertonie fördern direkt oder indirekt die Fibrosierung und Dilatation beider Vorhöfe, welche an der elektrophysiologischen Störung mitwirken [3]. Die Dauer der P-Welle bei Sinusrhythmus im 12-Kanal-EKG als Maß für die atriale Erregungsausbreitungsverzögerung ist ein klinisch leicht zu bestimmbarer und gut belegter Prädiktor für das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern [59,73,83,85,112,139,140].

1.2. Therapie von Vorhofflimmern

Gegenwärtig stehen zwei Therapiearme zur Suppression von postoperativem Vorhofflimmern zur Verfügung - jeder für sich alleine oder als Hybridtherapie anwendbar. Der medikamentöse Behandlungsansatz ist hierbei der am längsten bekannte. Unterschiedliche medikamentöse, antiarrhythmische Versuche zur Prävention von Vorhofflimmern zeigten uneinheitliche Resultate oder waren durch Nebenwirkungen belastet [23,76]. Erwähnenswerte Arbeiten von Daoud et. al., Guarnieri et. al. und Redle et. al. über die perioperative Therapie mit intravenös verabreichtem Amiodaron zur Verhinderung von postoperativem Vorhofflimmern zeigten nur teilweise befriedigende Ergebnisse [28,58,122]. Über den Nutzen einer β -Blocker-Therapie zur Verhinderung postoperativen Vorhofflimmerns nach Bypassoperationen wurde in einer Reihe von Studien berichtet [34,47,84,87,92,127,150,153]. Vergleichende medikamentöse Studien nach stattgehabter Bypassoperation mit Sotalol zeigten initial sehr hoffnungsvolle Ansätze durch Arbeiten von Suttrop et. al. [141], bei der eine „low-dose-Gabe“ von 40mg Sotalol alle sechs Stunden zu einer signifikanten Reduktion von Vorhofflimmern im Vergleich zur Placebo-Gruppe führte. Nyström et. al. [109] konnte mit einer ein Jahr später

durchgeführten Studie nicht den vergleichbaren Erfolg bezüglich der Signifikanz zur Suppression von postoperativen Vorhofflimmern durch eine medikamentöse Therapie erbringen. Demgegenüber konnte Gomes et. al. [55] in einer prospektiv randomisierten Studie an 85 Patienten postoperativ zeigen, dass Sotalol in einer Dosierung von 80-120mg pro Tag das Auftreten von postoperativen Vorhofflimmern um 67% reduzieren kann. Eine medikamenteninduzierte Bradykardie bzw. Hypotension machte in der mit Sotalol behandelten Gruppe ein Absetzen dieser Medikation häufig notwendig. Sogenannte Torsades des pointes Tachykardien oder anhaltende ventrikuläre Tachykardien als bekannte Nebenwirkung des Sotalols als ein Antiarrhythmikum der Klasse III wurden bei dieser Untersuchung nicht beobachtet.

Studien über die medikamentöse Therapie von postoperativen Vorhofflimmern mit Digitalispräparaten wie die Untersuchung von Roberts [125] oder von Seitelberger [133] mit Diltiazem haben als therapeutisches Ziel die Frequenzkontrolle, jedoch nicht die Suppression von postoperativem Vorhofflimmern bzw. die Erhaltung des Sinusrhythmus. Roberts und Mitarbeiter [125] konnten an 115 postoperativen Patienten aufzeigen, dass die durchschnittliche Dauer bis zur effektiven ventrikulären Frequenzkontrolle von Vorhofflimmern ab dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung des Digitalispräparates 11,6 Stunden dauerte. Eine Verringerung der Dauer des Krankenhausaufenthaltes oder die Reduzierung von postoperativem Vorhofflimmern wurde durch die alleinige Gabe von Digitalis nicht nachgewiesen. In der Untersuchung von Seitelberger und Mitarbeitern [133] an 120 Patienten mit stattgehabter aortokoronarer Bypassoperation konnte mittels intravenös verabreichtem Diltiazem im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Reduktion von postoperativem Vorhofflimmern erlangen, jedoch unter in Kaufnahme von höhergradigen behandlungbedürftigen AV-Blockierungen als relevante Nebenwirkung.

Inwiefern postoperatives Vorhofflimmern auch ohne eine medikamentöse Therapie behandelt werden kann, wurde innerhalb der letzten Dekade mehrfach diskutiert [10].

Eine alternative nicht-pharmakologische Methode zur Arrhythmieprävention stellt eine temporäre atriale antibradykarde Herzschrittmachertherapie unter Verwendung implantierter epikardialer Stimulationselektroden dar. Eine temporäre postoperative Herzschrittmachertherapie wurde erstmalig 1956 durch Lillehei und Brochman durchgeführt, wobei initial die Herzschrittmacherelektroden im Myokard platziert wurden [134]. Erst 1967 wurde von Harris und Mitarbeitern das Prinzip der temporären epikardialen Herzschrittmacherstimulation zur Behandlung von postoperativen Bradyarrhythmien eingeführt [63]. Temporäre epikardiale Herzschrittmacherelektroden wurden zum damaligen Zeitpunkt ausschließlich bei bereits präoperativ vorhersehbaren spezifischen Indikationen implantiert. Erst im weiteren Verlauf, nachdem die Anzahl der durchgeführten Operationen am offenen Herzen deutlich zunahm, zeigte sich auch die Unvorhersagbarkeit einer eventuell postoperativ auftretenden Herzschrittmacherpflichtigkeit und somit die Notwendigkeit einer temporären Herzschrittmacherstimulation. Die standardisierte epikardiale Herzschrittmacherelektrodenimplantation nach Operationen am offenen Herzen zur möglichen temporären Stimulation wurde schließlich 1978 von Waldo und Mitarbeitern eingeführt [148] und bezüglich der Stimulationstechnik auch konsequent weiterentwickelt [62,66,101,102,108,128]. Die Arbeitsgruppe von Waldo konnte die Vorteile bezüglich postoperativer Diagnostik und Therapie von Rhythmusstörungen eindeutig aufzeigen. Andere Arbeitsgruppen konnten zusätzlich die günstigen hämodynamischen Effekte, z.B. einer sequentiellen atrioventrikulären temporären Herzschrittmachertherapie, bei postoperativen Patienten aufzeigen [41,42,43,65].

Die komplexen Mechanismen der Induktion und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern ist seit Jahren Gegenstand einer Vielzahl experimenteller und klinischer Untersuchungen. Die Grundlage für das gegenwärtige Verständnis von Vorhofflimmern ist das Konzept differenter Reentrykreise nach der „Wellentheorie“ von Moe und Mitarbeitern [99].

Die Annahme des fokalen Ursprungs des Vorhofflimmerns wird unterstützt durch tierexperimentelle Arbeiten mittels „*aconitine*“ induziertem Vorhofflimmern, welches über eine Blockierung der schnellen Natriumkanäle zu einer Induktion der Arrhythmie führt. Andere Arbeiten [123,152] unterstützen die „multiple wavelet hypothesis“ von Moe und Mitarbeitern [99] und das Konzept, dass zum Erhalten von Vorhofflimmern eine kritische Anzahl von Reentrykreisen notwendig ist. Ein kürzlich primär klinisch beschriebenes Arrhythmie-Konzept konnte durch die Arbeitsgruppe von Haissaguerre und Mitarbeitern [61] mitgeteilt werden. Diese Untersucher beschrieben schnell entladende automatische Foci, vorwiegend am Übergang der Pulmonalvenen zum linken Vorhof gelegen, als eine Ursache der Induktion von Vorhofflimmern. Bei postoperativem Vorhofflimmern könnte diesem Arrhythmiemechanismus unter Berücksichtigung typischer physiologischer Veränderungen bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen eine große klinische Bedeutung zukommen.

Bezüglich der bisher berichteten Untersuchungen zu den Effekten einer postoperativen antibradykarden Elektrostimulation zur Verhinderung atrialer Tachyarrhythmien bedingen methodische Unterschiede der Untersuchungen eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der mitgeteilten Ergebnisse. Wesentliche methodische Unterschiede betreffen hier die Stimulationsmodi, die Patientenselektion, die Begleitmedikation und die Art und Dauer der Nachbeobachtung [5,49,51,52,156,157,158]. Ergebnisse über single-site, multi-site und biatrialer Stimulation liegen vor [14,22,33,53,54,77]. Sopher und Mitarbeiter [136] verglichen die effektiven Refraktärzeiten von induzierten atrialen Extrasystolen und ihren Leitungszeiten bezüglich biatrialer simultaner Stimulation versus rechtsatrialer Stimulation. Sie konnten unter biatrialer Stimulation einen signifikanten Anstieg in den atrialen Refraktärzeiten und der Leitungsgeschwindigkeit der atrialen Extrasystolen aufzeigen. Dies könnte ein möglicher Aspekt in dem antiarrhythmischen Konzept dieser Methode sein. Der akute Effekt der „dual-site“ Stimulation im rechten Vorhof an 20 Patienten mit induzierbarem Vorhofflimmern wurde durch Prakash und Mitarbeiter [120], als auch später von anderen Arbeitsgruppen

propagiert [64]. Sie berichteten über die elektrophysiologischen Effekte (P-Wellendauer, atriale Refraktärzeit, absolute effektive Refraktärzeit und Dispersion der effektiven Refraktärzeit zwischen hohem rechten Vorhof und Koronarsinusostium) der dual-site Stimulation vom hohen rechten Vorhof und dem Koronarsinusostium. Hierbei wurde eine erfolgreiche Suppression von vorher induzierbarem Vorhofflimmern in 56% der Fälle berichtet, hauptsächlich bei Patienten mit einer großen Dispersion der Refraktärzeiten zwischen den beiden Stimulationsorten. Die P-Wellendauer wurde unter dual-site Stimulation signifikant kürzer, verglichen mit der einfachen rechtsatrialen Stimulation bzw. ohne Stimulation. Eine andere durch die Arbeitsgruppe von Prakash durchgeführte Studie [119] untersuchte die Aktivierungszeiten nach stimulierter atrialer Extrasystole und fand einen signifikanten Anstieg der Leitungszeiten unter Stimulation vom hohen rechten Vorhof, jedoch nicht unter dual-site Stimulation. Basierend auf einen ähnlichen Versuchsaufbau konnten Tse und Mitarbeiter [144] zeigen, dass eine Stimulation vom hohen rechten Vorhof mit einer signifikanten Dispersion der lokalen atrialen Leitungsverzögerung einherging, während eine biatriale Stimulation (HRA und CS) eine effektive Verringerung der Dispersion der lokalen atrialen Leitungsverzögerung zu Folge hatte. Delfaut und Mitarbeiter [35] konnte eine verlängerte globale atriale Aktivierung durch Stimulation am Koronarsinusostium verglichen mit der dual-site-bzw. biatrialen Stimulation aufzeigen.

1.3. Elektrophysiologische Mechanismen der Herzschrittmacherstimulation

Verschiedene elektrophysiologische Mechanismen können den antiarrhythmischen Effekt der atrialen Stimulation erklären [81,91,95,131,135]. Frequenzkontrolle verhindert den arrhythmogenen Effekt einer Bradykardie, eines unregelmäßigen Herzschlages und die Dispersion der effektiven Refraktärzeiten beider Vorhöfe. Dieser Effekt hat eine spezielle Bedeutung bei Rhythmusstörungen, welche im direkten Zusammenhang mit einer Bradykardie stehen. Eine Überstimulation kann Vorhofextrasystolen unterdrücken,

insbesondere durch Unterdrückung ektooper Foci. Somit könnte mit dieser Methode die Initialisierung von Vorhofflimmern unterdrückt werden. Es ist allerdings weiterhin ungeklärt, ob durch eine Unterdrückung der Vorhofextrasystolen die Initialisierung von Vorhofflimmern signifikant gesenkt werden kann. Ein weiterer potentieller antiarrhythmischer Mechanismus besteht in der Unterdrückung kompensatorischer Pausen mit dem Auftreten besonders ausgeprägter Dispersion atrialer Repolarisationsvorgänge.

Seit elektrophysiologische Untersuchungen einen direkten Zusammenhang zwischen intraatrialen Leitungsblockierungen und einigen spezifischen Formen atrialer Tachyarrhythmien nachweisen konnten, wurde angenommen, dass langsame Leitungseigenschaften im Bereich des rechten Vorhofes und die retrograde Aktivierung von Teilen des linken Vorhofes in einer verzögerten und inhomogenen Aktivierung der Vorhöfe mündet [4,6,29]. Diese intraatriale und interatriale Asynchronisierung speziell nach atrialen Extrasystolen wurde für das Auftreten von Reentry-Kreisläufen verantwortlich gemacht [7,110,120]. Somit kann angenommen werden, dass sowohl eine biatriale Stimulation als auch eine Stimulation an verschiedenen Stellen im Bereich der rechten Vorhofmuskulatur die Dispersion der Leitungsgeschwindigkeiten und der Refraktärzeiten und damit das Auftreten von atrialen Tachyarrhythmien vermindern können [8,89,90,138].

Ein weiterer wichtiger Mechanismus zur Suppression von Vorhofflimmern stellt das sogenannte Multi-site-pacing dar. Hierunter sind mehrere, an verschiedenen Stellen des Vorhofs ansetzende Stimulationskonzepte zu verstehen.

Die dual-site Vorhofstimulation wurde 1996 von Saksena und Mitarbeitern [129] im Rahmen einer Cross-over-Studie vorgestellt. Es wurde das Auftreten von supraventrikulären Arrhythmien nach Stimulation an zwei Stellen im rechten Vorhof mit herkömmlicher atrialer Stimulation sowie jeweils ohne Stimulation verglichen. Bei dieser Technik befindet sich eine zusätzliche Stimulationselektrode im unteren, posterioren rechten Vorhof, in der Nähe des Ostiums des Koronarvenensinus. Diese zusätzliche Elektrode und die herkömmliche, sich im

hohen rechten Vorhof befindliche Elektrode, werden über einen Y-Adapter in den Vorhofanschluß eines herkömmlichen DDD-Herzschrittmachers angeschlossen. Bei dieser Technik wird über beide Vorhofelektroden gleichzeitig stimuliert. Es wurde ein sogenannter AAI-Modus mit permanenter Überstimulation mit einer niedrigsten Frequenz von 80-90 Schlägen pro Minute programmiert. Mit dieser Methode konnte eine signifikante Verlängerung des arrhythmiefreien Intervalls durch Stimulation im Vergleich ohne Stimulation nachgewiesen werden.

Die Technik der biatrialen Stimulation wurde erstmalig 1990 von der Arbeitsgruppe um Daubert beschrieben [30,31,32]. Die Methode wurde zur präventiven Stimulation bei Patienten mit intraatrialen Leitungsblockierungen vorgestellt. Bei diesem Stimulationsprotokoll wurden beide Vorhöfe simultan über zwei Elektroden aktiviert. Eine konventionelle Schraubenelektrode wurde im rechten Vorhof nahe dem Sinusknoten und die andere im medialen bzw. distalen Anteil des Koronarvenensinus zur Stimulation des linken Vorhofes positioniert. Beide Sonden wurden über einen Y-Konnektor mit dem atrialen Ausgang eines herkömmlichen Herzschrittmachers verbunden. Es wurde ein sogenannter AAT-Modus verwendet, welcher eine permanente atriale Resynchronisation bewirken sollte.

Die vorläufigen Ergebnisse waren erfolgversprechend und bewirkten eine Unterdrückung von atrialen Tachyarrhythmien in 10 von 16 Patienten über ein mittleres Nachbeobachtungsintervall von 14 Monaten [31].

Es scheint, dass beide beschriebene Stimulationskonzepte, sofern über jeweils beide Elektroden stimuliert wird, die quasi identischen elektrophysiologischen Effekte mit einer signifikanten Reduzierung der P- Wellendauer im Sinne der globalen Aktivierungszeit der Vorhöfe und eine Homogenisierung der lokalen Aktivierungszeiten an der Crista terminalis, der His-Bündel-Region und der Region des Koronarvenenostiums, im Vergleich zur herkömmlichen einfachen rechtsatrialen Stimulation, bewirken [124,129,136,139]. Dieses Erkenntnis läßt darauf schließen, dass die möglichen Unterschiede in der klinischen

Effektivität beider Methoden der atrialen multi-site-Stimulation im Zusammenhang mit den unterschiedlich verwendeten Stimulationsmodi zu sehen ist: der getriggerte Modus mit permanenter atrialer Resynchronisation bei biatrialer Stimulation und der inhibierte Modus mit permanenter Überstimulation bei der rechtsseitigen dual-site-Stimulation.

1.4. Ziele der Untersuchung

Die prospektiv randomisierte Studie hatte folgende Ziele:

- 1.) Die vergleichende Beurteilung differenter atrialer Stimulationsmethoden bezüglich der Effektivität in der Prävention von Vorhofflimmern bei Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation.
- 2.) Die Untersuchung der Mechanismen der Initialisierung und des Verlaufes von postoperativen Vorhofflimmerns.
- 3.) Den Vergleich der unterschiedlichen Dauer und die tageszeitliche Abhängigkeit für das Auftreten postoperativen Vorhofflimmerns.
- 4.) Die Untersuchung der Sicherheit und Zuverlässigkeit der verwendeten Stimulationsmethodik bezüglich einer breiteren klinischen Anwendung.
- 5.) Die Überprüfung des Vorliegens eventueller proarrhythmischer Effekte durch den verwendeten getriggerten Stimulationsmodus.
- 6.) Eine vergleichende Beurteilung bezüglich einer Auswirkung der Stimulationsverfahren auf eine Verkürzung des postoperativen Krankenhausaufenthaltes.

2. Material und Methode

2.1. Material

2.1.1. Herzschrittmacherzubehör

Als Herzschrittmacherelektroden wurden epikardiale Herzschrittmacherelektroden der Firma Dr. Osypka GmbH Medizintechnik verwendet, Typenbezeichnung: TME 66 Z bipolar, temporäre Myokardelektroden, Polanzahl 2, Länge 60cm, Elektrodenabstand 2,5mm, Anschlußadapter 2mm.

Als Verbindungskabel für die Herzschrittmacherelektroden wurde das Model PK-12 der Firma Biotronik angeschlossen.

Als Herzschrittmacher wurde ein Aggregat der Firma Guidant vom Typ Vigor 950 DDD, Modell 2880 verwendet. Hierbei handelt es sich um einen multiprogrammierbaren Herzschrittmacher mit stufenweise einstellbaren Parametereinstellungen, die eine individuelle Programmierung gemäß den Anforderungen des Patienten ermöglichen:

- *Therapiespeicher*: Der Herzschrittmacher speichert alle detektierten und stimulierten Ereignisse und errechnet den Prozentanteil der verschiedenen Stimulationsfrequenzen an der Gesamtzeit. Die Daten können dann von dem unten aufgeführten Programmiergerät abgerufen und in einer Vielzahl von Formaten angezeigt werden.
- *Temporäre Programmierung*: Parameter können auf temporärer Basis programmiert werden. Temporäre Programmierung bleibt nur so lange erhalten, wie die Telemetrieverbindung zwischen Herzschrittmacher und Programmiersystem besteht.

- *Automatischer Reizschwellentest*: Der automatische Reizschwellentest dient der Bestimmung der für die Stimulation erforderlichen Mindestimpulsdauer oder – Amplitude.
- *Gemessene Daten*: Die Echtzeit-Abfrage des Batteriestatus des Herzschrittmachers umfasst Batteriestatusanzeige, Batteriespannung und Elektrodenimpedanz. Mit dieser verfügbaren Funktion kann auch die intrinsische Messung der P-Wellenamplitude vorgenommen werden.

Der verwendete Herzschrittmacher mißt die Impedanz der Elektroden bei einer Frequenz von 100/min, einer Impulsamplitude von 5,5Volt und einer Impulsbreite von 1,9ms.

- *Elektrogramme*: Es besteht die Möglichkeit der Übertragung von intrakardialen Elektrogrammen auf einen externen Drucker. Somit können anhand von Echtzeitaufzeichnungen wichtige intrinsische und herzschrirtmacherinduzierte Ereignisse indentifiziert werden. Dadurch kann die Wirksamkeit der gewählten Parametereinstellungen bestätigt oder auch die Interpretation komplexer EKG-Rhythmen erleichtert werden.
- *Oberflächen-EKG*: Es besteht die Möglichkeit, ein Einkanal-Oberflächen-Elektrokardiogramm in Echtzeit anzufertigen.

Als Energiequelle verwendet der Vigor Herzschrittmacher eine Einzellen-Lithium-Jod-Batterie mit einer nominellen Leerlaufspannung von 2,8 V.

Im Herzschrittmachersystem wird ein integrierter Schaltkreis zur Lieferung der Stimulations- und Detektionsfunktionen sowie die erforderliche Logik für die Erzeugung von Stimulationsimpulsen zum richtigen Zeitpunkt verwendet.

Das in unserer Studie verwendete Herzschrittmachersystem wurde speziell für unsere Anforderungen zum externen Gebrauch umgebaut und für die Herzschrittmacherdatenauswertung von der Firma Guidant Europe bereitgestellt.

Es wurde eine Box mit verschiedenen Anschlüssen und der Möglichkeit der Abfrage verschiedener Telemetriedaten (*Abbildungen 1 und 2*) konstruiert.

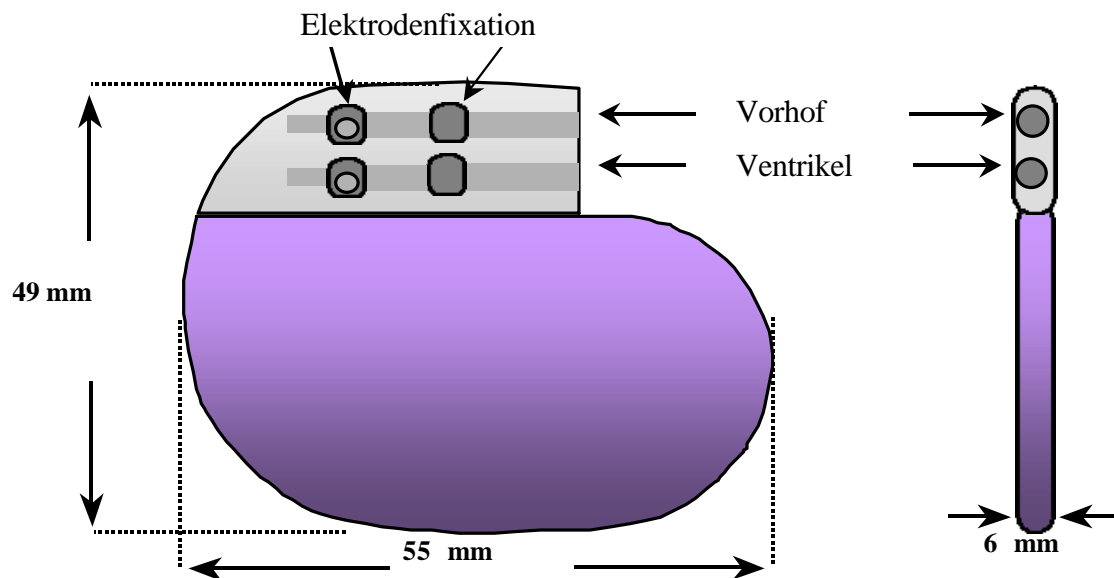


Abbildung 1: Frontalansicht bzw. Seitansicht mit Abmessungen des Vigor-Herzschrittmachergehäuses.

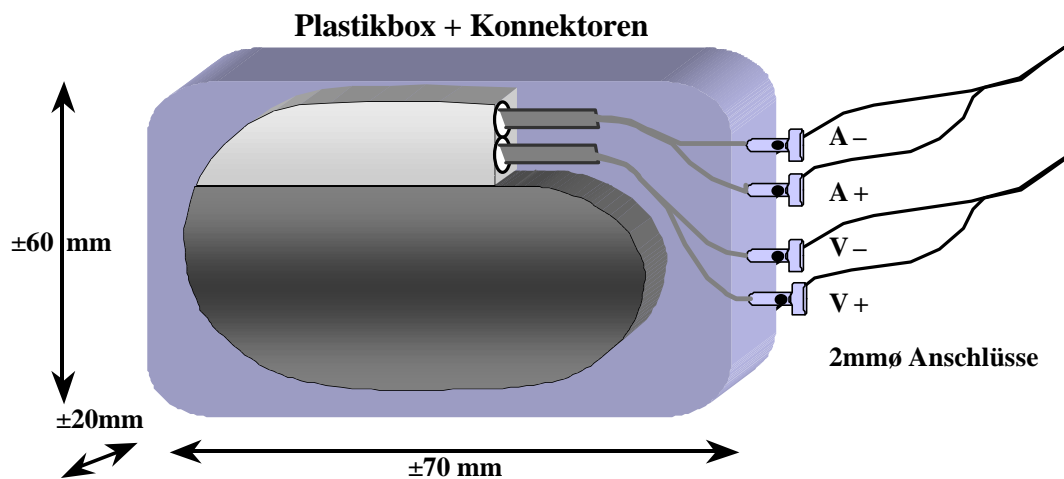


Abbildung 2: Frontalansicht der umgebauten Vigor-Box. Hiermit sind durch vier verschiedene Schalterstellungen eine rechtsatriale, linksatriale bzw. zwei verschiedene biatriale Stimulationsmöglichkeiten gegeben.

Zur Abfrage wurde ein Guidant CPI Programmer Modell 2950 verwendet, welcher mit der Software des Vigor, Modell 2880 ausgestattet war. Die Speicherkapazität des Aggregates zur Dokumentation der Frequenzhistogramme betrug 128 bytes und garantierte somit eine sichere

Dokumentation des intrakardial wahrgenommenen Frequenzprofils über die Untersuchungsdauer von 3 Tagen.

2.1.2 EKG-Zubehör

Zur 12-Kanal-EKG-Registrierung wurde das Gerät Cardio Smart (CE 0366) der Firma Marquette Hellige verwendet. Mit diesem Gerät kann eine Auflösung der Registrierung von vertikal 8 Punkten/mm bzw. horizontal 0,25mm bei 50mm/sec erreicht werden. Eine Erkennung der Herzschrittmacherimpulse wird von der Herstellerfirma bei einer Impulsdauer zwischen 0,1 bis 2,5ms und einer Impulsamplitude zwischen $\pm 5\text{mV}$ und 700mV garantiert.

Als Langzeit-Elektrokardiographiegerät wurde der Tracker 2/3(2K+S) der Firma Reynolds Medical verwendet:

Technische Daten des Tracker:

<i>Speichermedium:</i>	Magnetbandkassetten
<i>Aufnahmezeit:</i>	24,5 Stunden (1,47mm/s Bandlaufgeschwindigkeit)
<i>Aufzeichnungsverfahren:</i>	Direktaufzeichnung mit Vormagnetisierung
<i>Frequenzgang des EKG-Aufzeichnung-Verstärker:</i>	0,04Hz bis 250Hz-3dB
<i>Eingangsimpedanz:</i>	11 Megaohm
<i>Stromversorgung:</i>	9V Block Alkaline Batterie
<i>Tonkopf:</i>	DIN 45516
<i>Abmessungen und Gewicht:</i>	125mm x 97mm x 35mm; 580g
<i>Minimale Herzschrittmacherimpulserkennung:</i>	0,5 Millisekunden
<i>Refraktionszeit:</i>	2,0 Millisekunden zwischen triggerbaren Herzschrittmacherimpulsen auf der Aufzeichnung
<i>Amplitude:</i>	9,0mV + 10%

Das zur Auswertung verfügbare Computerprogramm stammte ebenfalls von der Firma Reynolds Medical. Es wurde die Version Pathfinder 600, V7.203 verwendet. Die hochauflösende EKG-Darstellung mit diesem Programm erlaubt eine valide Überprüfung des Herzschrittmacherrhythmus im Langzeit-EKG im Rahmen der oben angegebenen Erkennungsgrenzen.

2.1.3 OP-Material

Als Herzlungenmaschine wurde das Fabrikat der Firma Stöckert (Modell: Caps) verwendet. Es wurde eine Kardioprotektion mit kalter Blutkardioplegie nach Buckberg durchgeführt. Diese beinhaltet:

- CARD I BC (mit 4 Teilen Blut mischen), (intrazelluläre Plegie) + 6ml Trometanol (THAM) zur Abpufferung zugeben
- 500ml enthalten:
 - Natriumchlorid 1,006g
 - Natriumhydroxid 0,290g
 - Citronensäure H₂O 0,690g
 - Kaliumchlorid 2,631g
 - Glucose 16,832g
 - E⁺lyte in mmol/500ml:
 - Na 24,4
 - K 35,3
 - Citrat 3,3
 - Cl 52,5
 - Osmolarität 418mosml/l

Die Kühlung erfolgte über die Herzlungenmaschine mit einer gemessenen venösen Zieltemperatur von 30-31°C. Als Standardanästhesie wurde eine Narkose mit Pancuronium, Sufentanil, Disoprivan durchgeführt.

2.2. Methode

2.2.1. Einschlußkriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten, bei denen medizinisch die Indikation einer notwendigen aortokoronaren Bypass- Operation bestand. Die Patienten mußten über achtzehn Jahre alt sein und das vom Untersucher erklärte Studienprotokoll verstanden haben und ihre schriftliche Einwilligungserklärung geben (*siehe Anhang 5.1.*).

2.2.2. Ausschlußkriterien

Ausschlußkriterien der Studie waren:

- postoperativ aufgetretene höhergradige AV- Leitungsstörungen.
- Patienten, bei denen die Positionierung zweier epikardialer Elektroden nicht möglich bzw. kontraindiziert war.
- Patienten mit permanentem Vorhofflimmern innerhalb von 24 Stunden vor der Operation.
- Patienten mit anamnestisch vorbekanntem paroxysmalen Vorhofflimmern.
- Patienten mit einer elektrokardiographisch gemessenen QRS- Dauer länger als 140ms.
- Patienten, welche intraoperativ ein ischämisches Ereignis hatten bzw. Patienten welche einen perioperativen Infarkt erlitten haben.
- Patienten mit einer notwendigen prophylaktischen medikamentösen antiarrhythmischen Therapie (Antiarrhythmika der Klassen I und III nach der Klassifizierung nach Vaughan-Williams).
- Patienten mit einem bereits implantiertem Herzschrittmachersystem.

2.2.3. OP-Verlauf

Nach Lagerung, Desinfektion und steriler Abdeckung wurde zeitgleich die Entnahme der Vena saphena magna aus dem Bein und die Simultanthorakotomie in der Mittellinie von dem chirurgischen Assistenten durchgeführt. Danach erfolgte die Retraktion der linken Thoraxhälfte zur Darstellung der Arteria thoracica interna, die als lymphofaszikulärer Pedikel herauspräpariert wurde. Nach der Perikardiotomie erfolgten vorbereitende Maßnahmen zur extrakorporalen Zirkulation: systemische Heparinisierung, Kanülieren der Aorta und des rechten Vorhofes und Beginn der extrakorporalen Zirkulation. Danach erfolgte das Herbeiführen des Herzstillstandes durch Okklusion der Aorta und Infusion von kardioplegischer Lösung, welches zur kompletten Unterbrechung der Herzaktion führte. Anschließend erfolgte die eigentliche Bypassoperation mit Anlage der proximalen und peripheren Anastomosen. Danach erfolgte das Öffnen der Aortenklammer wodurch die Reperfusion eingeleitet wurde. Schließlich stellte sich meistens zunächst ein Kammerersatzrhythmus, dann ein Sinusrhythmus ein. Anschließend wurde ein Aortensegment ausgeklemmt und die aortalen Verbindungen mit den Venenbypasses hergestellt. Schließlich erfolgte die Freigabe des Blutstromes über die Bypasses unter Entlüftung. Nach Aufnähen der passageren Herzschrittmacherelektroden wurde das extrakorporale Pumpvolumen bis zum Abschalten der Herz-Lungen-Maschine reduziert. Danach erfolgte die Entfernung der Katheter und die Neutralisation mit Protamin. Nach Überprüfung des Situs auf Bluttrockenheit und partiellem Perikardverschluß wurde der Thorax in anatomischen Schichten wieder verschlossen.

2.2.4. Durchführung der Implantation:

Jeder Patient wurde mit epikardialen temporären ventrikulären und atrialen Herzschrittmacherelektroden versorgt. Die ventrikuläre Herzschrittmacherelektrode wurde an

der ventralen Seite des rechten Ventrikels angebracht. Die beiden atrialen Elektroden kamen rechts lateral am Herzen zu liegen. Die rechtsatriale Elektrode wurde von der Mitte des rechten Vorhofes aufsteigend in das Myokard eingenäht. Die linksatriale Elektrode wurde dorsal lateral des intraatrialen Sulcus im Bereich der links einmündenden Pulmonalvenen in das Vorhofmyokard eingenäht. Die freiliegende Phase des Herzschrittmacherdrahtes wurde wenn notwendig soweit verkürzt, dass das freie Ende nicht im anderen Vorhof zum liegen kommen konnte. Somit konnte eine eventuelle cross-over-stimulation verhindert werden. Zusätzlich wurden die linksatrialen Vorhofelektroden auf eine eventuelle Phrenicusinnervation getestet. Alle Herzschrittmacherdrähte wurden durch den musculus rectus abdominis nach lateral ausgeleitet.

Nach Erfassung der unter Punkt 2.2.5. erläuterten telemetrischen Daten erfolgte innerhalb von vier Stunden postoperativ der Beginn des randomisierten Stimulationsmodus.

2.2.5. Telemetrische Daten:

Es wurden Messungen der Stimulationsreizschwellenwerte, eine Bestimmung der P-Wellenamplituden und eine Bestimmung der Stimulationsimpedanzen der Elektroden vorgenommen. Außerdem wurde ein Funktionieren aller vier verschiedenen durch den Umbau der Switchbox möglichen Herzschrittmacherkonfigurationen (Abbildung 3) ausgetestet und mittels Oberflächen- EKG dokumentiert:

Schalterstellung 1: Bei dieser Schrittmacherkonfiguration handelt es sich um eine alleinige rechtsatriale Stimulation. Dies bedeutet, dass die programmierte Spannung auf den zwei Buchsen mit den epikardialen Elektroden des rechten Vorhofes liegt. An den Buchsen der linksatrialen Elektroden lag bei dieser Konfiguration keine Spannung an.

Schalterstellung 2: Bei dieser Schrittmacherkonfiguration handelt es sich um eine alleinige linksatriale Stimulation. Die programmierte Spannung lag somit auf den beiden Buchsen mit den epikardialen Elektroden des linken Vorhofes. An den Buchsen der rechtsatrialen

Elektroden lag bei dieser Konfiguration keine Spannung an. Diese Schalterstellung diente der selektiven Testung der linksatrialen Schrittmacherdrähte.

Schalterstellung 3: Bei dieser Schalterstellung der biatrialen Stimulation war die programmierte Spannung jeweils auf einem Pol der rechtsatrialen und einem Pol der linksatrialen Elektrode gelegen. Das elektrische Feld breitete sich, sofern der rechtsatriale Elektrode z.B. als Anode diente, sich vom rechten zum linken Vorhof aus und umgekehrt sofern die rechtsatriale Elektrode als Kathode diente.

Schalterstellung 4: Bei dieser Schalterstellung der biatrialen Stimulation wurden jeweils zwei Pole der linksatrialen Elektrode und rechtsatrialen Elektrode parallel geschaltet. Es wurden beide Vorhöfe gleichzeitig stimuliert. Somit breitete sich das erzeugte elektrische Feld nicht von rechts nach links aus, sondern simultan rechtsatrial und linksatrial.

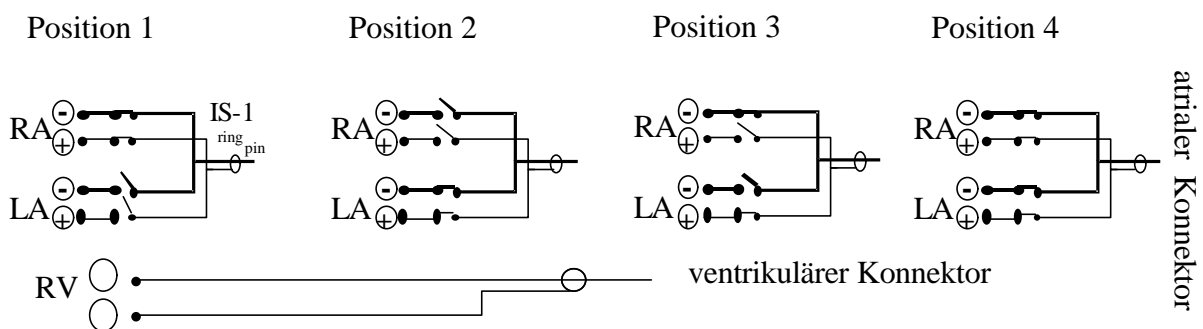


Abbildung 3: *Schaltplan der Switchbox zur Testung von vier verschiedenen Konfigurationen, eingebaut in die VIGOR BOX*

Folgende Herzschrittmacherdaten wurden stets an allen drei Tagen über den Programmer erhoben:

- P- Wellenamplitude
- P- Wellendauer
- Stimulationsreizschwellenwert
- Widerstand der Elektroden.

Alle herzschrmmacherspezifischen Messwerte wurden unter bipolarer Stimulation erhoben.

Anhand der gemessenen atrialen Stimulationsreizschwellenwertmessung und der Bestimmung der P-Wellen- Amplitude wurde die Programmierung der Parameter täglich angepasst.

Nach drei Tagen wurde mittels Herzschrittmacher ein Histogramm bezüglich der Herzfrequenz und stattgehabten atrialen Tachyarrhythmien erstellt (*siehe Beispiele in den Abbildungen 4 a-f).*

Cardiac Pacemakers, Inc.		18-MAI-99		06:34		VIGOR
Klinik:		1230 Schrittm.: Ser.-Nr. 411071		Programmiergerät: 003518		Software 2800: 3.0
	Gesamt	Zone 1 ≤ 50	Zone 2 50-100	Zone 3 100-150	Zone 4 150-190	Zone 5 190-200
ATRIUM						
Stimuliert	0	0	0	0	0	0
Detektiert	0%	0%	0%	0%	0%	0%
VENTRIKEL						
Stimuliert	0	0	0	0	0	0
Detektiert	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Atriale Tachy-Reaktion VES		0				
Zeit seit letzter Rücksetzung		0,0 Minuten				

Abb. 4a

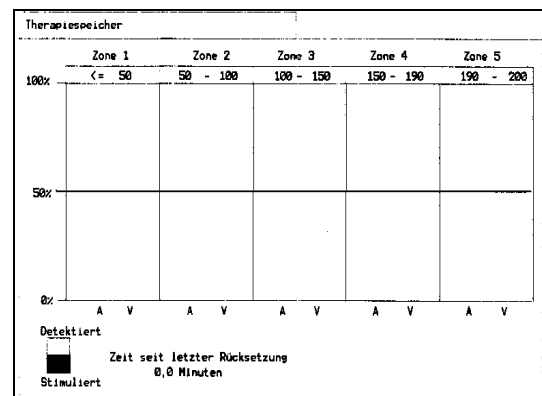


Abb. 4b

Cardiac Pacemakers, Inc.		19-MAI-99		07:26		VIGOR
Klinik:		1230 Schrittm.: Ser.-Nr. 411071		Programmiergerät: 003518		Software 2800: 3.0
	Gesamt	Zone 1 ≤ 50	Zone 2 50-100	Zone 3 100-150	Zone 4 150-190	Zone 5 190-200
ATRIUM						
Stimuliert	157,5K	23	30,4K	127,1K	0	0
Detektiert	157,8K	0	22,9%	134,7K	31	91
VENTRIKEL						
Stimuliert	0	0	0	0	0	0
Detektiert	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Atriale Tachy-Reaktion VES		0				
Zeit seit letzter Rücksetzung		24,8 Stunden				

Abb. 4c

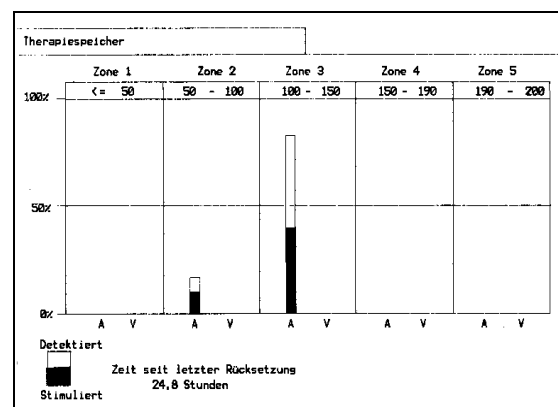


Abb. 4d

Cardiac Pacemakers, Inc.		VIGOR	
20-MAI-99 05:39			
Klinik:		Programmiergerät:	003518
1230 Schrittm.: Ser.-Nr. 411071		Software 2880:	3.0

	Gesamt	Zone 1 ≤ 50	Zone 2 50-100	Zone 3 100-150	Zone 4 150-190	Zone 5 190-200
ATRIUM						
Stimuliert	307,7K	45	49,2K	258,5K	0	0
Detektiert	361,4K	0%	7%	39%	0%	0%
	54%	4	31,4K	228,3K	31,1K	70,6K
		0%	5%	34%	5%	11%
VENTRIKEL						
Stimuliert	23	23	0	0	0	0
Detektiert	100%	100%	0%	0%	0%	0%
	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Atriale Tachy-Reaktion	0
VES	0

Zeit seit letzter Rücksetzung
47,0 Stunden

Abb. 4e

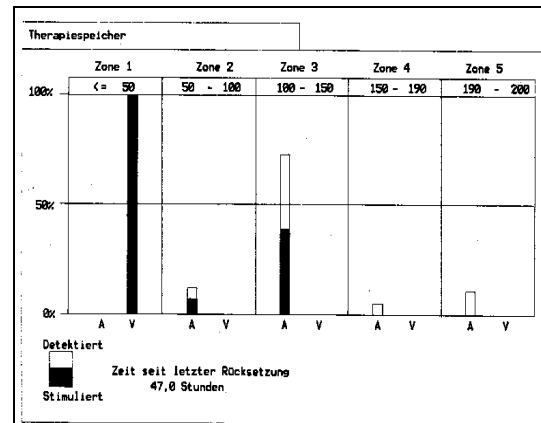


Abb. 4f

Abbildungen 4 a-f: Die Grafiken zeigen jeweils die prozentuale Verteilung (in tabellarischer als auch graphischer Darstellung) der atrial detektierten und stimulierten Herzschrittmacheraktionen zum Zeitpunkt des Ausdrucks des Herzschrittmacherhistogramms. Abb. 4 a und b zeigen exemplarisch ein Histogramm zu Beginn des Beobachtungszeitraumes. Abb 4 c und d zeigen beim gleichen Patienten den Histogrammausdruck nach 24 Stunden; hierbei zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung der vom Herzschrittmacher detektierten und stimulierten Vorhofimpulse. Abb 4 e und f zeigen wiederum den Histogrammausdruck des gleichen Patienten 48 Stunden nach Beobachtungsbeginn; innerhalb der letzten 24 Stunden ist es bei diesem Patienten zum Auftreten von tachykardem Vorhofflimmern gekommen. Es zeigen sich in der Graphik und in der Tabelle Vorhofaktionen mit Frequenzen zwischen 150-200/min.

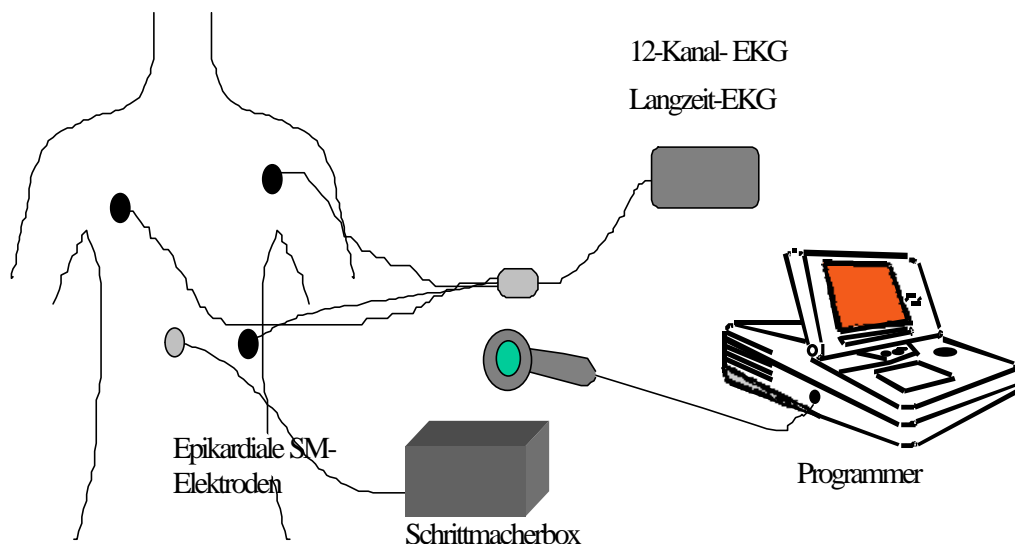


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Überwachung des Patienten und Herzschrittmacherabfrage durch den Programmer

2.2.6. P-Wellenmessung im 12-Kanal-EKG:

Bei allen Patienten wurde bereits präoperativ und im weiteren Verlauf täglich ein 12-Kanal-EKG mit einer Papierschreibgeschwindigkeit von 50mm/s durchgeführt. Registriert wurden die Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger sowie die Brustwandableitungen nach Wilson. Die Messung der P-Wellendauer erfolgte standardisiert immer in der Extremitätenableitung II. Die P-Wellendauer in der Ableitung II wurde definiert als der Zeitpunkt der frühesten P-Wellenaktivität (positive oder negative Deflektion von der isoelektrischen Linie) bis zum Zeitpunkt der spätesten P-Wellenaktivität.

2.2.7. Langzeit-EKG:

Alle Patienten wurde innerhalb der ersten drei postoperativen Tage im durch die Randomisierung vorgegebenen Modus stimuliert. Während der ersten drei postoperativen Tage wurden die Patienten mittels Langzeit- EKG kontinuierlich überwacht. Alle 24 Stunden wurde das anliegende Langzeit-EKG durch den Untersucher überprüft. Eventuelle vorzeitig auftretende Episoden von „Rhythmusstörungen“ wurden dem Studienbeauftragten durch die geschulten Fachschwestern für Intensivmedizin bzw. im Verlauf durch die vorstehende Stationsschwester sofort mitgeteilt.

Diejenigen Patienten, bei denen während der 72stündigen Überwachungsphase atriale Tachykardien auftraten, wurden wie nach den klinischen Richtlinien ansonsten üblich medikamentös behandelt. Die anstehende Behandlung schloß sowohl eine elektrische Kardioversion als auch eine medikamentöse Therapie ein.

2.2.8. Randomisierung:

Die Randomisierung der zu verwendeten Stimulationskonfiguration (biatriale, rechtsatriale oder keine Stimulation) erfolgte im Anschluß an die Operation. Nachdem bei den Patienten postoperativ die Grundmessungen in allen vier möglichen Herzschrittmacherkonfigurationen

durchgeführt wurden, erfolgte die endgültige Einstellung der bei jedem Patienten konsekutiv vorgegebenen Herzschrittmacherstimulation. In der rechtsatrial stimulierten Gruppe erfolgte eine alleinige Herzschrittmacherstimulation für den rechten Vorhof, d.h. dass an die auf dem rechten Vorhof liegende epikardiale Elektrode die programmierte Spannung angelegt wurde.

In der Gruppe mit biatrialer Stimulation wurden die zwei Pole der linksatrialen Elektrode und rechtsatrialen Elektrode jeweils parallel geschaltet. Es wurden beide Vorhöfe gleichzeitig stimuliert.

In der Gruppe ohne Herzschrittmacherstimulation wurden nach Durchführung der Grundmesswerte beide Vorhofelektroden blind geschaltet.

In der rechtsatrial als auch in der biatrial stimulierten Patientengruppe wurde eine selektive Herzschrittmacherstimulation auf Vorhofebene durchgeführt. Eine Herzschrittmacherstimulation der Ventrikel war aufgrund des Studienprotokolls nicht vorgesehen. Allerdings wurde bei allen Patienten trotzdem eine epikardiale rechtsventrikuläre Elektrode platziert. Diese hätte bei eventuell postoperativ auftretenden höhergradigen AV-Blockierungen, als mögliche Komplikation eines herzchirurgischen Eingriffes, verwendet werden können.

2.2.9. Herzschrittmacherprogrammierung

Modus: AAT

Untere Frequenzrate: 50/min.

Obere Frequenzrate: siehe „PVARP“

PVARP: Die atriale Refraktärzeit wurde standardisiert auf 400ms programmiert, somit besteht eine obere Frequenzrate von 150/min.

Histogramme: Frequenzzonen 50- 100- 150- 190-200/min

Allgemeine Parameter: „Hysterese aus“ (Funktion zur Verringerung der Auslösefrequenz unter die vorgegebene Grenzfrequenz, um damit der instrinsischen Aktivität Vorzug zu geben und eine Verringerung der Anzahl der Herzschrittmacherstimulationen zu erreichen)

„rate smoothing aus“ (Funktion zur Verhinderung abrupter, möglicherweise klinisch relevanter Frequenzänderungen)

Cardiac Pacemakers, Inc.		VIGOR
10-FEB-99 07:04		
Klinik:	1230 Schrittm.: Ser.-Nr. 411087	Programmiergerät: 003518 Software 2880: 3.0
Bradykardie-Parameter		
Betriebsart	AAT	
Untere Frequenzgrenze	50 min-1	
Obere Frequenzgrenze	-- min-1	
AV-Verzögerung (stim.)	-- ms	
ATRIAL		
Impulsdauer	1,00 ms	
Amplitude	5,0 V	
Empfindlichkeit	0,25 mV	
Refraktärzeit -- PVARP	400 ms	
VENTRIKULÄR		
Impulsdauer	-- ms	
Amplitude	-- V	
Empfindlichkeit	-- mV	
Refraktärzeit	-- ms	
AV-Verzögerung		
Dynamische AV-Verzögerung	--	
Maximale Verzögerung	-- ms	
Minimale Verzögerung	-- ms	
AV-Korrektur nach Detekt.	-- ms	
Sensor		
Max. Sensorfrequenz	-- min-1	
Aktivitätsschwelle	--	
Reaktionszeit	-- s	
Anpassungsfaktor	--	
Erholungszeit	-- min	
Refraktärzeit		
PVARP-Verlängerung	-- ms	
V-Blankingzeit	-- ms	

Abbildung 6a

Cardiac Pacemakers, Inc.		VIGOR
10-FEB-99 07:04		
Klinik:	1230 Schrittm.: Ser.-Nr. 411087	Programmiergerät: 003518 Software 2880: 3.0
Gemessene Daten -- Batteriestatus		
Batteriestatus	ZUVOR	AKTUELL
Wirksame Magnetfrequenz	100	???
Batteriespannung	2,78	???
Zeit seit letztem Batterie-/Elektrodetest 19,3 Stunden		
Gemessene Daten -- Elektrodenimpedanz		
ATRIAL	ZUVOR	AKTUELL
Stimulationsimpedanz	250	450 Ω
Stimulationsamplitude	5,00	5,00 V
Stimulationsstrom	20,0	11,1 mA
Stimulationsenergie	100,0	55,6 μ J
VENTRIKULÄR	ZUVOR	AKTUELL
Stimulationsimpedanz	????	???? Ω
Stimulationsamplitude	????	???? V
Stimulationsstrom	????	???? mA
Stimulationsenergie	????	???? μ J
Zeit seit letztem Batterie-/Elektrodetest 19,3 Stunden		
Gemessene Daten -- Intrinsische Amplitude		
Gemessene P-Wellen-Amplitude	ZUVOR	AKTUELL
Gemessene R-Wellen-Amplitude	2,6	2,5 mV
	????	???? mV
Zeit seit letztem Test d. intrins. Amplitude 19,2 Stunden		
Ende des Berichts		

Abbildung 6c

Elektrodenkonfiguration	
Atriale Stimulation	BIPOLAR
Atriale Detektion	BIPOLAR
Ventr. Stimulation	--
Ventr. Detektion	--
Frequenzverhalten	
Hysteresefrequenz	-- min-1
FREQUENZGLÄTTUNG	
Glättung bei Freq. Anstieg	-- %
Glättung bei Freq. Abfall	-- %
Atriale Tachy-Reaktion	
Atriale Tachy-Reaktion	--
Dauer	-- Zyklen
Rückfallzeit	-- min
Spannungsregelung	
Atrial	EIN
Ventrikulär	--
Magnet	
Magnet-AV-Verzögerung	-- ms
Magnetfrequenz	AUS
Ende des Berichts	

Abbildung 6b

Cardiac Pacemakers, Inc.		VIGOR		
10-FEB-99 07:04				
Klinik:	1230 Schrittm.: Ser.-Nr. 411087	Programmiergerät: 003518 Software 2880: 3.0		
Reizschwellentestbericht				
Testergebnisse				
Atriale Tests:	FREQUENZ	AMPL.	IMP.-DAUER	TYP
1.	100	0,5	1,00	A-AMPL
2.	105	0,5	1,00	A-AMPL
3.	???	???	???	???????
4.	???	???	???	???????
5.	???	???	???	???????
6.	???	???	???	???????

Abbildung 6d

Abbildungen 6a-d: Die dargestellten Herzschrittmacherausdrucke zeigen beispielhaft die verwendeten Parametereinstellungen (6 a-b) und die täglich gemessenen Werte (6 c-d). Programmiert wurde ein AAT-Modus (A=Vorhofstimulation, A=Vorhofdetektion, T = Triggerung als Detektionsreaktion) mit einer unteren Frequenzgrenze von 50 Schlägen pro Minute. Die obere Frequenzgrenze wurde mittels festprogrammierter atrialer Refraktärzeit (PVARP) von 400ms auf 150/min begrenzt. Der programmierte Wert der Impulsamplitude wurde immer mindestens zweifach höher der gemessenen Stimulationsreizschwelle programmiert. Die atriale Empfindlichkeit wurde immer mindestens auf die Hälfte des Wertes der gemessenen intrinsischen Amplitude programmiert. Die Polarität der atrialen Detektion der Elektroden wurde bei allen Patienten bipolar programmiert. Die in den Ausdrücken 6 c-d gezeigten gemessenen Daten (atriale Stimulationsimpedanz, intrinsische P-Wellenamplitude und Stimulationsreizschwelle) wurden täglich bestimmt und registriert.

2.2.10. Erfasste Parameter

Folgende Parameter wurden systematisch bei allen Patienten einmalig bzw. im Verlauf des Beobachtungszeitraumes mehrfach erfasst:

- Alter und Geschlecht der Patienten
- Echokardiographisch gemessene Größe des linken Atrium [mm]. Gemessen wurde der endsystolische Durchmesser in der parasternalen langen Achse. Als Grenzwert wurde ein Diameter von <40mm angenommen.
- Echokardiographisch gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde bei allen Patienten präoperativ von dem gleichen erfahrenen Untersucher visuell bestimmt. Es wurde ein Normwert von >60% angenommen.
- Erfassung stattgehabter Myokardinfarkte. Hierbei wurden elektrokardiographische (Q-Welle bzw. R-Wellenverlust) und echokardiographische Vorbefunde (Wandbewegungsstörungen i.S. von A- bis Dyskinesien) der Patienten in die Beurteilung mit einbezogen.
- Erfassung der Anzahl der intraoperativ angelegten Bypasses. Es erfolgte hierbei eine Unterteilung in periphere (distal der Stenose des Nativgefäßes angelegten Bypasses) und zentrale Venenanastomosen (proximal der Stenose des Nativgefäßes angelegten bzw. an der Aorta angelegten Venenbypasses) sowie die Erfassung der verwendeten arteriellen Bypasses (linke oder rechte Arteria thoracica interna).
- Registrierung der Aortenabklemmzeit: die intraoperativ gemessene Zeitspanne vom Zeitpunkt des Abklemmes der Aorta kurz vor ihrer Kanülierung bis zum Wiedereröffnen der Aorta zur Einleitung der Reperfusion.
- Erfassung einer bereits präoperativ bestehenden β -Blockertherapie bei den einzelnen Patienten bzw. auch Weiterführung der Therapie im Beobachtungszeitraum.

- Erfassung eines bei den einzelnen Patienten bereits präoperativ bestehenden therapiebedürftigen Diabetes mellitus. Als diagnostischen Richtwert zur Festlegung eines Diabetes mellitus wurde eine mehrfach gemessene Nüchtern-Plasma-Glukose $> 126\text{mg/dl}$ angenommen. Ein bereits diagnostisch gesicherter bzw. ein unter Therapie stehender Diabetes wurde ebenso berücksichtigt.
- Erfassung der Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Hierbei wurde die Zeitspanne der stationären Aufnahme bis zur Entlassung in Tagen registriert.
- Die Erfassung der P-Wellendauer [Millisekunden] erfolgte im präoperativ durchgeführten 12-Kanal-EKG in der Extremitätenableitung II. Gemessen wurde der Beginn der P-Welle als die früheste Deflektion von der isoelektrischen Linie bis zum Ende der P-Welle.
- Mit der gleichen Methode erfolgte postoperativ die Messung der P-Wellendauer unter der jeweiligen Herzschrittmacherstimulation (alleinige rechtsatriale Herzschrittmacherstimulation bzw. biatriale Herzschrittmacherstimulation).
- Erfassung der minimalen, maximalen und durchschnittlichen Herzfrequenz am ersten bis dritten postoperativen Tag im Langzeit-EKG. Die Berechnung der Herzfrequenz erfolgte über eine Mittellung der RR-Intervalle über jeweils eine Minute.
- Die Erfassung der durchschnittlichen Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen am ersten bis dritten postoperativen Tag im Langzeit-EKG erfolgte primär automatisch durch die programmierte Erkennung der Langzeit-EKG-Software und wurde vom Untersucher manuell überprüft. Aufgrund der Programmierung erkannte das Analyseprogramm eine Extrasystole wenn sich der RR-Abstand des Schlages um mehr als 40% der Zykluslänge der 5 vorausgegangenen gemittelten RR-Abstände verringerte.
- Die gemessenen Stimulationsreizschwellen wurde täglich mittels halbautomatischer Reizschwellentestung registriert. Im Rahmen der halbautomatischen Testung erfolgte eine stufenweise Abnahme der Stimulationsenergie. Diejenige Energie, bei der der

abgegebene Stimulationsimpuls gerade noch eine elektrokardiographische Myokardantwort hervorrief wurde als Stimulationsreizschwellenwert angegeben.

- Die erfasste Wahrnehmungsschwelle des Schrittmachers bzw. der Elektroden wird in der Fachliteratur als intrinsische Amplitude angegeben. Es handelt sich um diejenige geringste Empfindlichkeitseinstellung die es dem Herzschrittmacher ermöglicht, intrinsische intrakardiale Signale noch zu detektieren. Es erfolgte eine inkrementelle, halbautomatische Testung in 0,5 mV Schritten bzw. bei Werten $<1\text{mV}$ in 0,25mV Schritten.
- Die erfassten Stimulationsimpedanzen wurden spannungsabhängig bestimmt. Es erfolgte eine halbautomatische Messung bei einer Frequenz von 100/min, einer Impulsamplitude von 5,5Volt und einer Impulsbreite von 1,9ms.
- Die Messung der Zeitspanne von der Operation bis zum Auftreten von Vorhofflimmern wurde anhand der kontinuierlichen Langzeit-EKG-Registrierung erfasst und in Stunden angegeben.
- Es erfolgte zusätzlich die Registrierung der Anzahl der Episoden mit Vorhofflimmern jedes einzelnen Patienten sowie der unterschiedlich stimulierten Herzschrittmachergruppen. Als Vorhofflimmerepisode wurden Arrhythmien mit einer anhaltenden Dauer von über 30 Sekunden gewertet.
- Die Messung der Dauer der einzelnen Episoden mit Vorhofflimmern konnte anhand der Langzeit-EKG-Registrierung exakt in Minuten berechnet werden.
- Der im angloamerikanischen Raum verwendete Begriff des AF-Burden ist definiert als das Produkt aus der Dauer und der Anzahl der Vorhofflimmerepisoden innerhalb eines Beobachtungszeitraumes. Hieraus ergibt sich die prozentuale Zeit, innerhalb der die Patienten arrhythmisch waren bezogen auf den Gesamtbeobachtungszeitraum. Die objektive Erfassung dieses Parameters erfolgte über die manuelle Auswertung der Langzeit-EKG-Registrierung.

- Die Erfassung der tageszeitlichen Verteilung der Episoden mit Vorhofflimmern erfolgte ebenso über die Auswertung der Langzeit-EKG-Registrierung. Es wurde eine Einteilung in tagsüber auftretende Arrhythmieepisoden zwischen 7-19 Uhr und nächtliche Episoden zwischen 19-7 Uhr vorgenommen.
- Die Erfassung der mittleren Herzfrequenz 1 und 6 Minuten vor dem Beginn des Vorhofflimmern erfolgte über die Messung der durchschnittlichen RR-Intervallabstände 1 bzw. 6 Minuten vor der Arrhythmieepisode in der Langzeit-EKG-Registrierung.
- Die Erfassung der Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen 1 und 6 Minuten vor dem Beginn einer Arrhythmie wurde jeweils über einen Zeitraum von einer Minute im Langzeit-EKG ausgezählt.
- Die Erfassung der Initiierungsmechanismen von Vorhofflimmern erfolgte anhand der Analyse der Langzeit-EKG-Registrierung zum Zeitpunkt des Beginns der Arrhythmie. Als mögliche Initiierungsmechanismen wurden berücksichtigt: Kurz-Lang-Kurz-Sequenzen, supraventrikuläre Extrasystolen, plötzlicher Beginn, bzw. durch einen Frequenzabfall induziert.
- Es erfolgte eine Erfassung aller schrittmacherinduzierten Komplikationen. Beschrieben wurden zum einen die im Zusammenhang mit der Stimulation möglichen klinischen Komplikationen, proarrhythmische Effekte durch die Herzschrittmacherstimulation und introperative Komplikationen.

2.2.11. Statistik

Die Erfassung der Daten erfolgte über Microsoft Excel 97.

Die statistische Auswertung der erfassten Daten erfolgte unter Zuhilfenahme von SPSS für Windows Version 6.1.3. mit freundlicher Unterstützung des Institutes für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen, Leiter Prof. Dr. med. Dudeck.

Die Zusammenhänge zwischen qualitativen Merkmalen bzw. kategorischen Variablen (Geschlecht; stattgehabter Myokardinfarkt; β -Blocker-Therapie; Diabetes mellitus) wurde mittels Chiquadrat-Test überprüft.

Die statistische Auswertung bzw. der Vergleich der numerischen Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft (Reduktion der P-Wellendauer durch Herzschrittmacherstimulation; P-Wellendauer zwischen beiden stimulierten Gruppen).

Der Vergleich der numerischen Unterschiede zwischen $n = > 2$ Gruppen mit verschiedenen Merkmalen wurde mit dem Test nach Kruskal-Wallis überprüft (Alter; Vorhofgröße; linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Anzahl der Bypasses pro Gruppe; Aortenabklemmzeit; Dauer des Krankenhausaufenthaltes; minimale, maximale und durchschnittliche Herzfrequenz am ersten bis dritten postoperativen Tag; Stimulationsreizschwelle; Wahrnehmungsschwelle; Stimulationsimpedanz; P-Wellendauer zwischen allen drei Gruppen; Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Vorhofflimmern bzgl. der unterschiedlichen Stimulationsmodi; Häufigkeitsverteilung des Auftretens von Vorhofflimmern zwischen den verschiedenen Stimulationsgruppen; Dauer der Vorhofflimmerepisoden; AF-Burden; tageszeitliche Verteilung der Vorhofflimmerepisoden; mittlere Herzfrequenz 1 und 6 Minuten vor Beginn von Vorhofflimmern; Anzahl der SVES 1 Minute und 6 Minuten vor dem Beginn von Vorhofflimmern).

Der Einfluß der Stimulationsmodi auf die Dauer des postoperativen arrhythmiefreien Intervalls wurde mittels Kaplan-Meier-Überlebensanalyse überprüft. Mit der gleichen Methode wurde der prozentuale Anteil der Patienten des Gesamtkollektivs ohne Vorhofflimmern im zeitlichen Verlauf überprüft.

Es wurde jeweils ein Signifikanzniveau von $p=0.05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. *Klinische Charakteristika und OP-Daten aller Patienten*

3.1.1. *Alter und Geschlecht*

Das durchschnittliche Alter aller Patienten betrug $63,9 \pm 8,6$ Jahre. Zwischen den Patienten der verschiedenen Stimulationsgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Alters ($p=0,44$).

20% aller Studienteilnehmer ($n=18$) waren weiblich und 80% männlich ($n=72$).

Es zeigte sich kein Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen den verschiedenen Stimulationsgruppen ($p=0,22$).

Mittelwerte und Standardabweichungen in den verschiedenen Gruppen waren wie folgt

(s.h. Abbildung 7):

Biastriale Stimulation:	alle:	$63,3 \pm 8,2$	Jahre
	weiblich:	$64,7 \pm 12,1$	Jahre
	männlich:	$62,8 \pm 6,6$	Jahre
Rechtsatriale Stimulation:	alle:	$62,9 \pm 9,1$	Jahre
	weiblich:	$58,8 \pm 8,9$	Jahre
	männlich:	$63,7 \pm 8,9$	Jahre
Keine Stimulation:	alle:	$65,5 \pm 8,3$	Jahre
	weiblich:	$64,1 \pm 14,1$	Jahre
	männlich:	$65,7 \pm 7,5$	Jahre

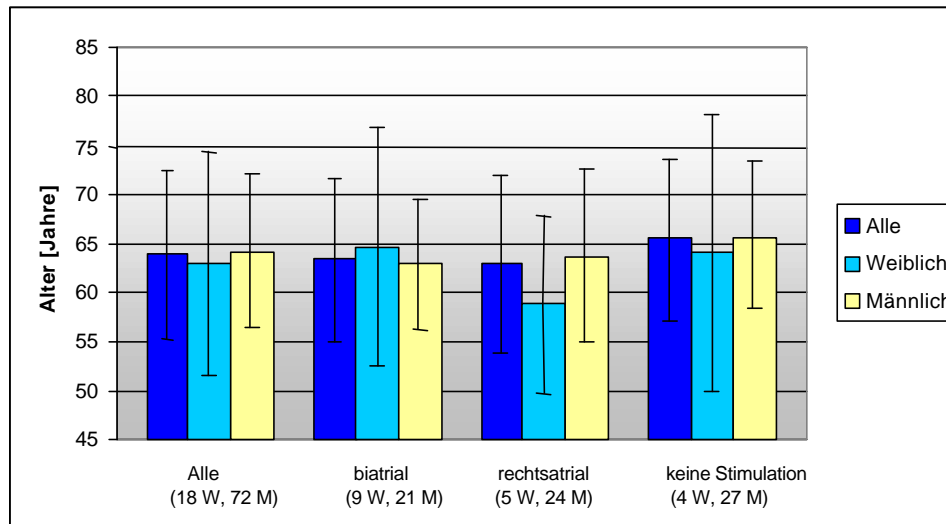


Abbildung 7: Alters- und Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs und der 3 verschieden stimulierten Gruppen, W=weiblich, M=männlich.

Patienten mit dokumentierten Episoden von Vorhofflimmern waren durchschnittlich älter als das Gesamtkollektiv. Patienten mit Episoden von Vorhofflimmern hatten innerhalb des Untersuchungszeitraumes ein mittleres Alter von $68,8 \pm 7,6$ Jahren. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,02$) in der Altersverteilung zwischen Patienten mit bzw. ohne Episoden mit Vorhofflimmern (siehe Abbildung 8 bzw. 9).

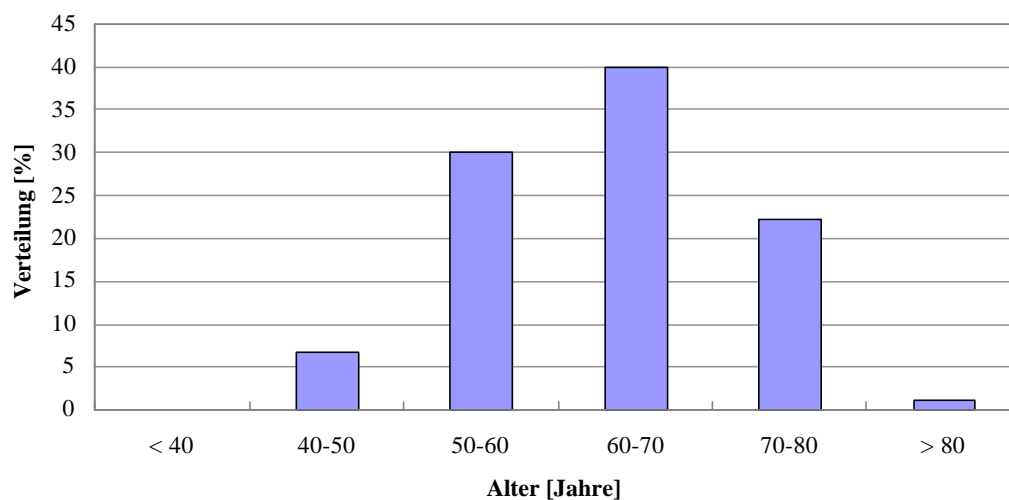


Abbildung 8: Prozentuale Altersverteilung aller Patienten.

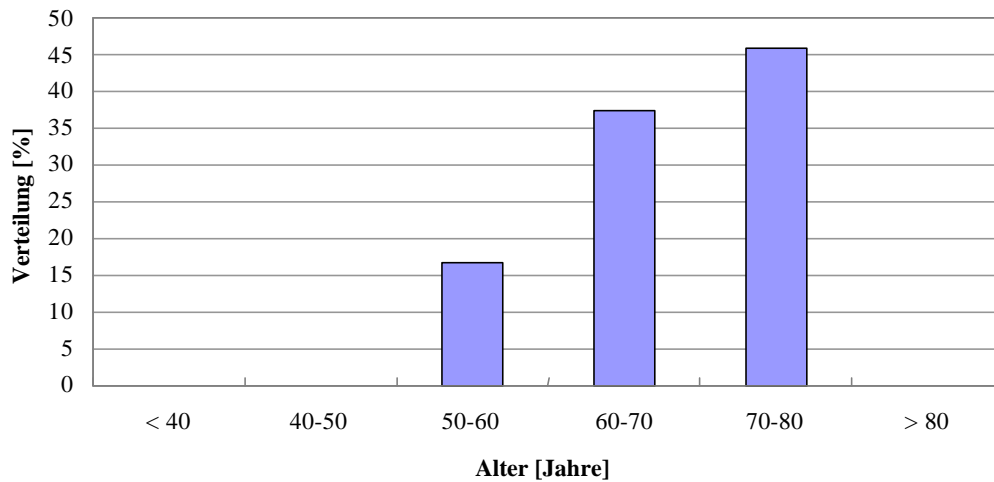


Abbildung 9: *Prozentuale Verteilung der Patienten mit Vorhofflimmern*

3.1.2. Vorhofgröße

Die durchschnittliche mittels transthorakaler Echokardiographie gemessene Größe des linken Vorhofes in den verschiedenen Stimulationsgruppen waren wie folgt:

Biatritale Stimulation : $37,1 \pm 4 \text{ mm}$

Rechtsatriale Stimulation: $37,6 \pm 4 \text{ mm}$

Keine Stimulation: $39,6 \pm 4 \text{ mm}$

Die berechnete mittlere Größe des linken Vorhofes war in allen drei Stimulationsgruppen im Normbereich. Als vergrößerter linker Vorhof wurde ein echokardiographisch ermittelter Diameter von $> 40\text{mm}$ klassifiziert.

Trotz Randomisierung zeigte sich ein statistisch relevanter Unterschied in den verschiedenen Gruppen bezüglich der echokardiographisch ermittelten Größe des linken Vorhofes. Es zeigte sich, dass die Gruppe ohne Stimulation einen signifikant größeren linken Vorhof hatte im Vergleich zur Gruppe mit biatrialer Stimulation ($p=0,02$). Die durchschnittliche Vorhofgröße

der rechtsatrial stimulierten Gruppe war im Vergleich gegenüber der Gruppe ohne Stimulation ohne signifikanten Unterschied ($p=0,07$).

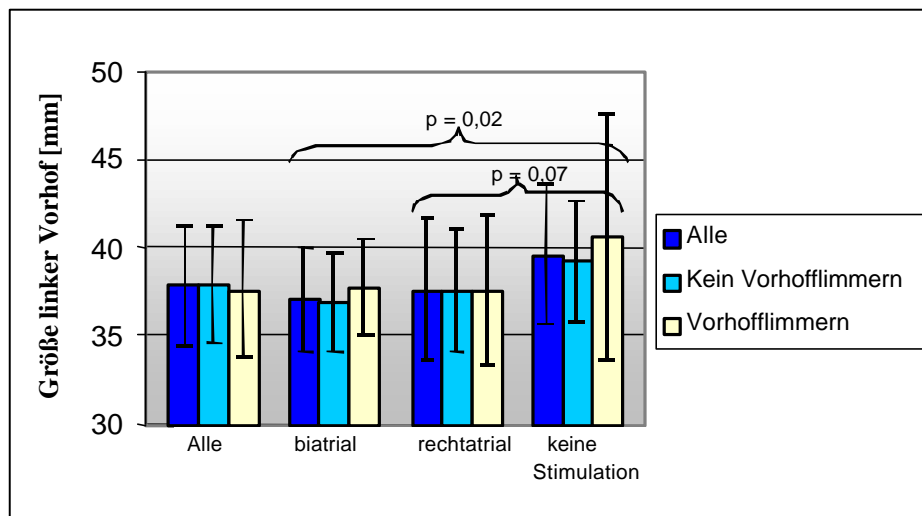


Abbildung 10: Durchschnittliche echokardiographisch ermittelte Größe des linken Vorhofes aller Patienten und der einzelnen Stimulationsgruppen

3.1.3. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die echokardiographisch berechnete durchschnittliche ventrikuläre Ejektionsfraktion des linken Ventrikels betrug $49 \pm 9\%$ und lag somit knapp unterhalb des Normbereiches (55-60%).

Diesbezüglich zeigte sich zwischen den verschiedenen stimulierten Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,99$). Der Mittelwert und die Standardabweichung für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion innerhalb der einzelnen Gruppen waren wie folgt:

Biatriale Stimulation	$49 \pm 8 \%$
Rechtsatriale Stimulation	$49 \pm 7 \%$
Keine Stimulation	$49 \pm 10 \%$

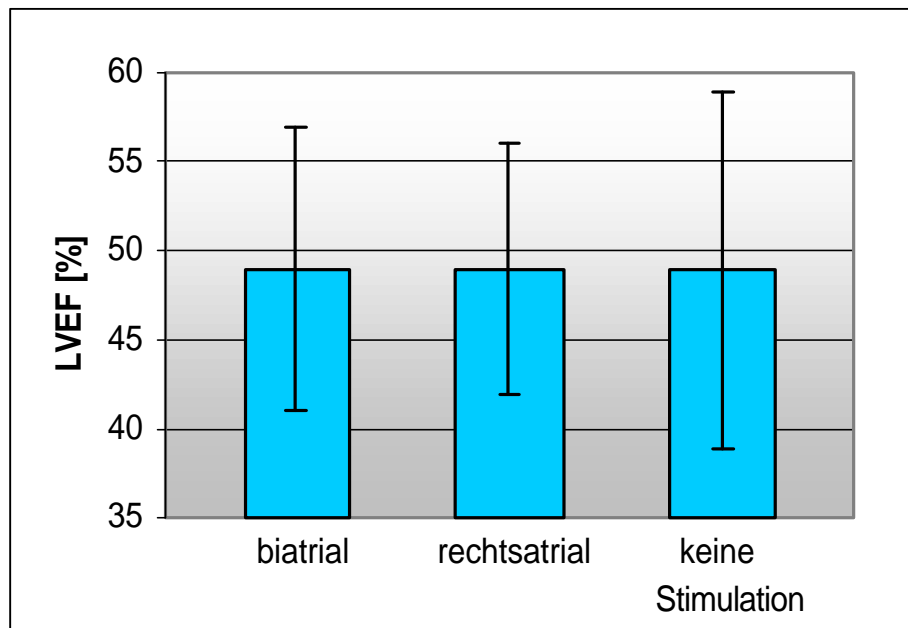


Abbildung 11: *Durchschnittliche echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion der verschiedenen Stimulationsgruppen*

3.1.4. Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt

Als Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt wurden diejenigen klassifiziert, welche aufgrund der echokardiographischen (regionale Wandbewegungsstörungen) und elektrokardiographischen (Q-Welle bzw. R-Verlust) Vorbefunde einen gesicherten Myokardinfarkt durchgemacht hatten.

Im Gesamtkollektiv konnte bei 52,3% aller Patienten (n=47) ein bereits präoperativ stattgehabter Myokardinfarkt nachgewiesen werden. In der vergleichenden Beurteilung der Patienten mit den unterschiedlichen Stimulationsmodi zeigte sich bezüglich stattgehabter Myokardinfarkte keine statistische Signifikanz ($p=0,75$).

3.1.5. Anzahl der Bypasses pro Gruppe

Bezüglich der Anzahl der angelegten Bypasses während der Operation zeigte sich zwischen den verschieden Patientengruppen mit unterschiedlicher Stimulation kein signifikanter

Unterschied ($p=0,53$). Bei insgesamt 34 Patienten (37,8%) des Kollektivs wurden intraoperativ zwei Bypasses angelegt. Die Mehrheit des Kollektivs hingegen erhielt drei Bypasses während der Operation ($n=56$ bzw. 62,2% des Kollektivs). Keiner der Patienten erhielt weniger als zwei oder mehr als drei Bypasses. Auch nach Differenzierung der angelegten Bypasses in proximale Venenanschlüsse, periphere Venenanschlüsse und verwendete Arterien Bypasses (*Definition siehe unter 2.2.10*) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlichem Stimulationsmodus.

Die mittlere Anzahl der intraoperativ angelegten Bypasses und die dazugehörigen jeweiligen Standardabweichungen in den verschiedenen stimulierten Gruppen waren wie folgt:

Biastriale Stimulation : $2,8 \pm 0,5$

Rechtsatriale Stimulation: $2,7 \pm 0,5$

Keine Stimulation: $2,7 \pm 0,7$

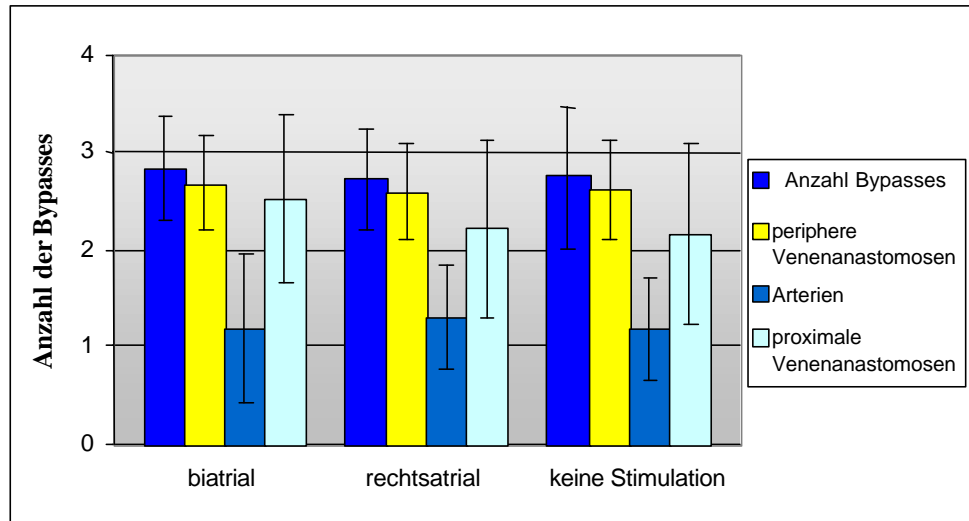


Abbildung 12: *Mittlere Anzahl der operativ angelegten Bypasses in den verschiedenen Stimulationsgruppen.*

3.1.6. Aortenabklemmzeit

Die mittlere Aortenabklemmzeit während der Bypass-Operation innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen und deren Standardabweichungen waren wie unten angegeben. Es zeigte

sich zwischen den drei verschiedenen Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,86$).

Biastriale Stimulation: 01:07 ± 00:19 min

Rechtsatriale Stimulation: 00:58 ± 00:17 min

Keine Stimulation: 00:57 ± 00:18 min

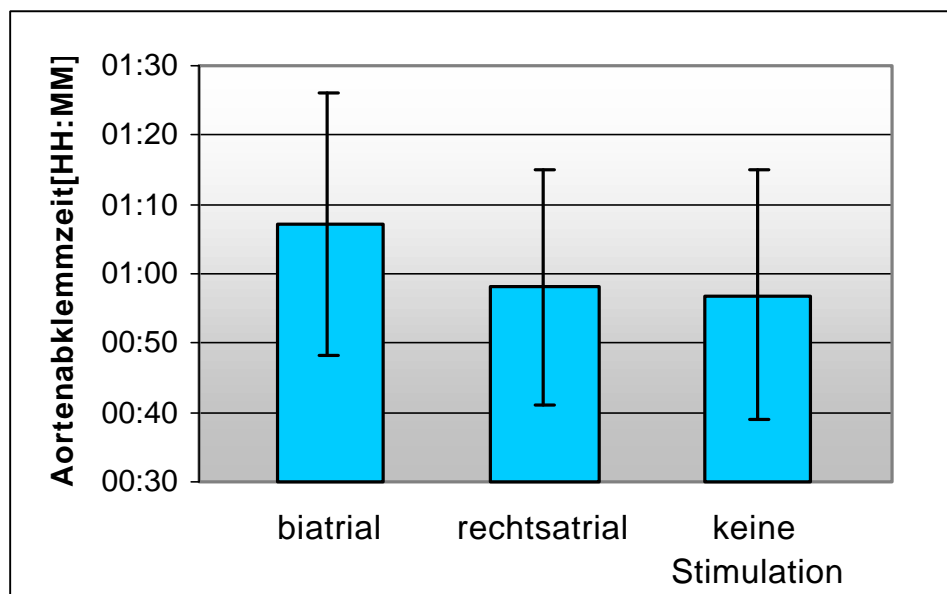


Abbildung 13: Mittlere Aortenabklemmzeit innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen.

3.1.7. β -Blocker-Therapie

Im Rahmen dieser Untersuchung galt die Maßgabe, dass diejenigen Patienten, die präoperativ aufgrund ihrer koronaren Herzerkrankung eine β -Blocker-Therapie erhalten hatten, diese auch postoperativ fortführen sollten. Vor der Operation wurden 32,2% der Patienten ($n=29$) mit einem β -Blocker medikamentös therapiert. Nach der Operation wurde bei 33,3% der Patienten ($n=30$) eine medikamentöse Therapie mit einem β -Blocker durchgeführt. Demnach erhielt ein zusätzlicher Patient nach der Operation eine solche Therapie. Bei 29 Patienten wurde die β -

Blockertherapie auch postoperativ fortgeführt. Es ergab sich keine statistische Signifikanz (präoperativ $p=0,11$ bzw. postoperativ $p=0,18$) zwischen den Patienten mit verschiedenen Stimulationsmodi und der Therapie mit β -Blockern. Somit konnte in allen drei verschiedenen Stimulationsgruppen der bereits in der Literatur beschriebene akute Entzug der β -Blockertherapie in der postoperativen Phase als Ursache des Vorhofflimmerns in der jeweiligen Patientengruppe ausgeschlossen werden.

3.1.8. *Diabetes mellitus*

Als Diabetiker galten Patienten mit einem bereits präoperativ behandlungsbedürftigem Diabetes mellitus (*siehe 2.2.10.*).

Es zeigte sich, dass 26,7% aller Patienten ($n=24$) einen behandlungsbedürftigen Diabetes mellitus hatten. In der vergleichenden Beurteilung der verschiedenen stimulierten Gruppen bezüglich dem Parameter „behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus“ ergab sich keine statistische Relevanz ($p=0,36$).

Beim Vergleich aller Patienten mit Episoden von Vorhofflimmern ergab sich ein Anteil von 33,3% ($n=8$) mit einem behandlungsbedürftigen Diabetes mellitus. Hieraus ergab sich keine Signifikanz ($p=0,42$) bezüglich der vergleichenden Beurteilung von Patienten mit Vorhofflimmern und einem Diabetes mellitus.

3.1.9. *Dauer des Krankenhausaufenthaltes*

Innerhalb des Gesamtkollektivs ergab sich eine durchschnittliche Krankenhausverweildauer von $11,6 \pm 3,2$ Tagen. Patienten mit biatrialer Stimulation waren durchschnittlich länger im Krankenhaus als die Patienten der beiden anderen Gruppen. Innerhalb der Gruppe ohne Stimulation ergab sich eine mittlere Krankenhausverweildauer $10,6 \pm 2,6$ Tagen. Die Patienten der rechtsatrial stimulierten Gruppe hatten eine mittlere Krankenhausverweildauer von

10,7±2,5 Tagen. Die Patienten der biatrial stimulierten Gruppe hatten eine durchschnittliche Verweildauer von 13,3±3,7 Tagen. Im Vergleich zwischen der biatrial und der nicht stimulierten Gruppe zeigte sich bezüglich der Aufenthaltsdauer ein signifikanter Unterschied ($p=0,017$). Zwischen der rechtsatrial und der biatrial stimulierten Gruppe ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$). Es zeigte sich keine statistische Relevanz bezüglich der Aufenthaltsdauer der Patienten der rechtsatrial stimulierten Gruppe und der nicht stimulierten Gruppe.

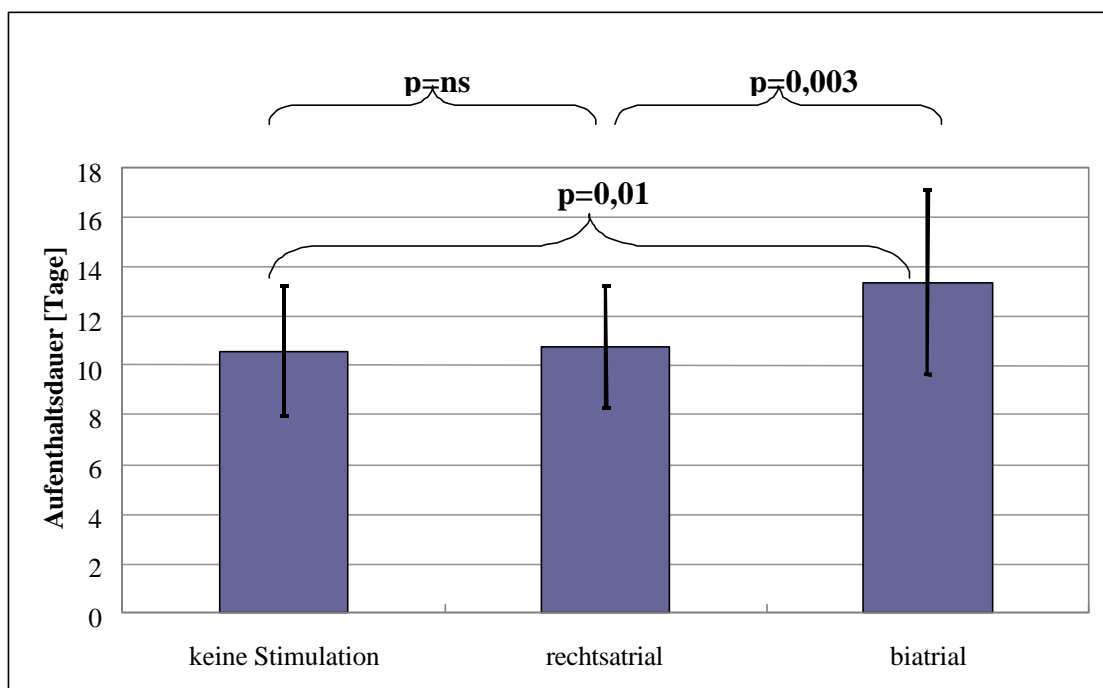


Abbildung 14: Durchschnittliche Krankenhausverweildauer der Patienten innerhalb der verschieden stimulierten Gruppen.

3.2. 12-Kanal-EKG- und Langzeit-EKG-Analyse

3.2.1. P-Wellendauer im EKG

Beim Vergleich der präoperativ gemessenen P-Wellendauer zwischen beiden stimulierten Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,59$). Auffällig war jedoch eine durchschnittlich längere intrinsische P-Wellendauer im Oberflächen-EKG aller

rechtsatrial stimulierten Patienten verglichen mit den Patienten ohne Herzschrittmacherstimulation. Zwischen den Patienten mit biatrialer Herzschrittmacherstimulation und der Gruppe ohne Stimulation zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der intrinsischen P-Wellendauer.

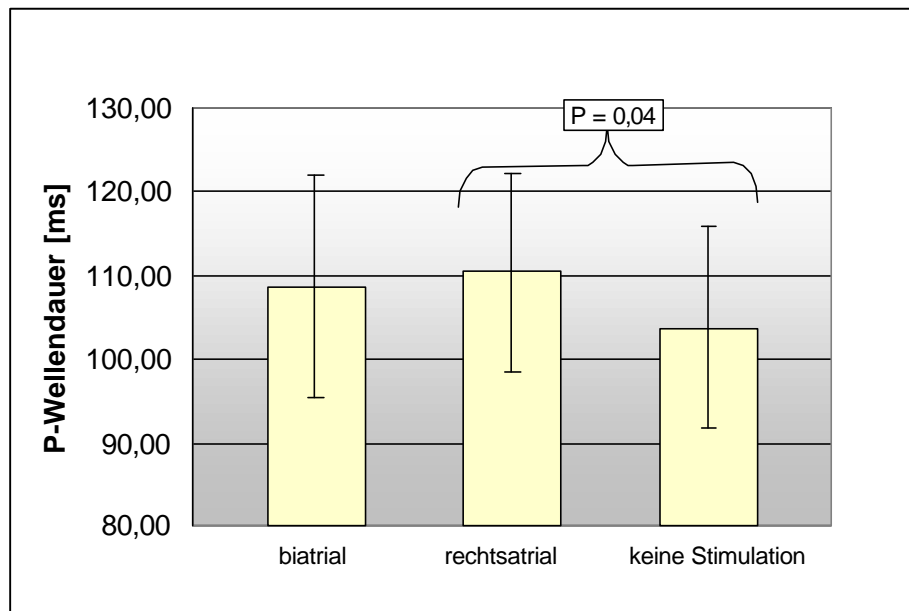


Abbildung 15: Präoperativ im Oberflächen-EKG gemessene durchschnittliche P-Wellendauer der verschieden stimulierten Gruppen.

3.2.2. Reduktion der P-Wellendauer durch Herzschrittmacherstimulation

Unter den verschiedenen Konfigurationen der Herzschrittmacherstimulation konnte eine Verringerung der P-Wellendauer im Vergleich zur intrinsischen P-Wellendauer nachgewiesen werden. Hierbei zeigte sich in der rechtsatrial stimulierten Gruppe eine Reduktion von ursprünglich (ohne Stimulation) $110 \pm 11,8 \text{ ms}$ auf $84 \pm 14,7 \text{ ms}$ mit Herzschrittmacherstimulation. In der biatrial stimulierten Gruppe zeigte sich eine durchschnittliche P-Wellendauer ohne Stimulation von $108 \pm 13,2 \text{ ms}$, welche durch Stimulation auf $69 \pm 16 \text{ ms}$ reduziert werden konnte. Hieraus ergab sich für beide Stimulationsarten eine statistisch signifikante Reduktion der P-Wellendauer durch die jeweilige Stimulationsart (rechtsatrial $p < 0,001$, biatrial $p < 0,001$). Beim Vergleich der Reduktion der P-Wellendauer zwischen der

rechtsatrial mit der biatrial stimulierten Gruppe konnte keine statistische Signifikanz gefunden werden.

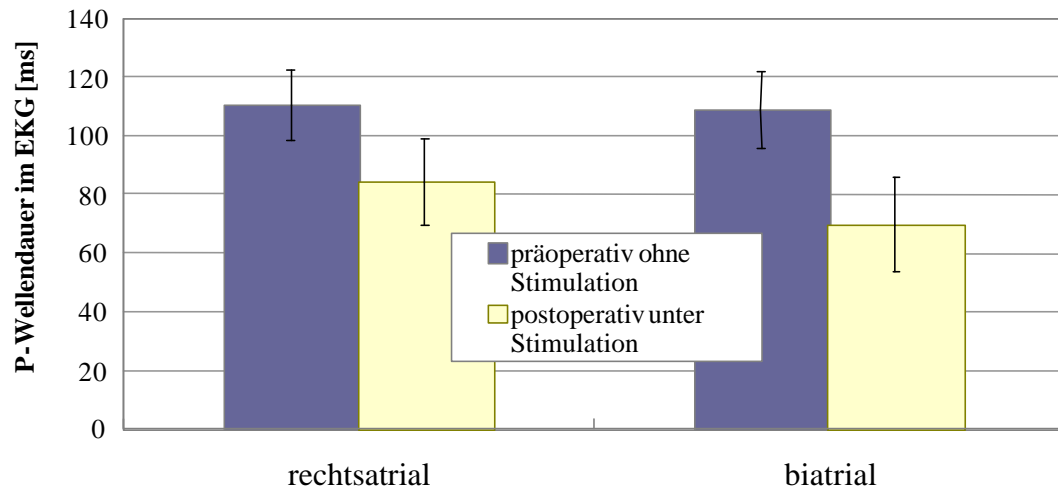


Abbildung 16: *Effekt der Stimulation auf die P-Wellendauer innerhalb der einzelnen Stimulationsgruppen*

3.2.3. Minimale, maximale und durchschnittliche Herzfrequenz (HF) am ersten bis dritten postoperativen Tag

Die durchschnittliche Herzfrequenz der Patienten wurde anhand der Langzeit-EKG-Analyse für die drei verschiedenen Stimulationsgruppen errechnet. Es konnte keine signifikante Änderung der durchschnittlichen Herzfrequenz innerhalb der drei Beobachtungstage festgestellt werden. Das Herzfrequenzprofil unter Vorhofflimmern wurde in dieser Darstellung nicht mit einbezogen. Einzelne Patienten hatten zeitweise einen tachykarden Sinusrhythmus mit Frequenzen über 100 Schläge/Minute. Länger anhaltende Episoden unter 50 Schläge/Minute traten in der Gruppe ohne Stimulation nicht auf. In den beiden Gruppen mit Herzschrittmacherstimulation war die untere Grenzfrequenz der Herzschrittmacher auf 50 Schläge/Minute programmiert. Eine Unterschreitung dieser Grundfrequenz hätte auf eine Schrittmacherdysfunktion hingewiesen.

	Mittlere, minimale und maximale HF am Tag 1 [min⁻¹]	Mittlere, minimale und maximale HF am Tag 2 [min⁻¹]	Mittlere, minimale und maximale HF am Tag 3 [min⁻¹]	Mittlere, minimale und maximale HF über alle 3 Tage [min⁻¹]
Keine Stimulation	84 (69/113)	83 (71/111)	87 (71/113)	85 (70/111)
Rechtsatriale Stimulation	87 (72/109)	86 (75/105)	87 (73/115)	87 (74/109)
Biatriale Stimulation	78 (65/106)	82 (68/101)	82 (69/103)	81 (68/103)

Tabelle 1: *Mittlere, minimale und maximale Herzfrequenzen aller drei Stimulationsgruppen an allen drei Tagen zusammengefaßt und an den einzelnen Tagen.*

3.2.4. Durchschnittliche Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen am ersten bis dritten postoperativen Tag

Die durchschnittliche Anzahl der mittels Langzeit-EKG dokumentierten supraventrikulären Extrasystolen sind in der unten abgebildeten Tabelle aufgeführt. Es zeigte sich im Gesamtkollektiv eine zunehmende Häufung der supraventrikulären Extrasystolen im zeitlichen Verlauf vom ersten bis zum 3. postoperativen Tag. Diese tendenzielle, nicht signifikante Steigerung konnte in der Gruppe ohne Stimulation und in der Gruppe mit rechtsatrialer Stimulation beobachtet werden. Demgegenüber kam es in der Gruppe mit biatrialer Stimulation nach einer initialen Steigerung der Extrasystolen am zweiten Tag zu einer Reduktion der supraventrikulären Extrasystolen am dritten Tag. Zwischen den verschiedenen stimulierten Gruppen zeigte sich bezüglich der Anzahl der aufgetretenen supraventrikulären Extrasystolen an den jeweiligen Tagen kein statistisch signifikanter Unterschied.

	Mittlere Anzahl der SVES am Tag 1	Mittlere Anzahl der SVES am Tag 2	Mittlere Anzahl der SVES am Tag 3
Keine Stimulation	122	352	486
Rechtsatriale Stimulation	155	258	599
Biatriale Stimulation	403	505	172
Alle Patienten	227	377	417

Tabelle 2: *Durchschnittliche Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen des Gesamtkollektivs und der einzelnen Stimulationsgruppen an den einzelnen postoperativen Tagen.*

3.2.5. Anzahl und Dauer der Vorhofflimmerepisoden aller Patienten

Insgesamt konnte in dem Beobachtungszeitraum von 72 Stunden postoperativ bei 24 Patienten 45 Episoden von Vorhofflimmern mittels Langzeit-EKG dokumentiert werden. Die durchschnittliche Dauer aller Episoden betrug 349 ± 423 Minuten mit erheblichen Schwankungen von minimal 1 Minute bis maximal 1440 Minuten.

Am ersten postoperativen Tag kam es bei keinem Patienten zu Vorhofflimmern. Am zweiten postoperativen Tag konnten bei 13 Patienten 15 Episoden von Vorhofflimmern dokumentiert werden. Am dritten postoperativen Tag zeigten sich bei 19 Patienten 30 Episoden mit Vorhofflimmern. Bei 8 dieser 19 Patienten wurde bereits am Vortag der Beginn der Vorhofflimmerepisode registriert, die dann bis zum Folgetag persistierte. Schlussfolgernd kam es lediglich bei 11 Patienten am dritten postoperativen Tag zur Erstmanifestation von Vorhofflimmern.

Nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes von 72 Stunden hatten somit 26% der Patienten des Gesamtkollektives zumindest eine Episode von Vorhofflimmern.

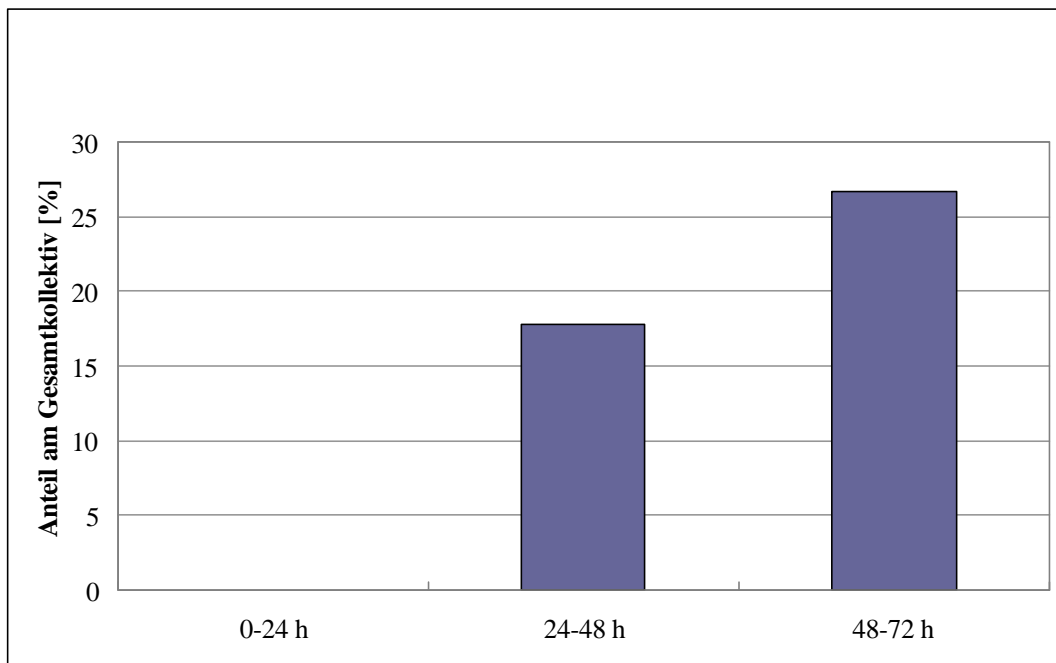


Abbildung 17: Kumulative Inzidenz von Vorhofflimmern des Gesamtkollektivs innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

3.3. Gemessene Telemetriedaten

3.3.1 Stimulationsreizschwelle

Die täglich gemessenen Stimulationsreizschwellen der Herzschrittmacherelektroden zeigten an allen drei Tagen stabile Werte. Im zeitlichen Verlauf wurde bei beiden Stimulationsarten lediglich ein diskreter Anstieg der Werte registriert. Ein inadäquater sprunghafter Anstieg der Reizschwelle, so dass eine sichere Stimulation nicht mehr möglich gewesen wäre, konnte bei keinem Patienten festgestellt werden.

An keinem der drei Tage kam es bezüglich der Stimulationsreizschwelle zu einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden verschiedenen Stimulationsmodi.

Die durchschnittlichen Stimulationsreizschwellenwerte der jeweiligen Gruppe sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Stimulationsreiz- schwelle [V/0,5ms]	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Rechtsatriale Stimulation	0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,8	1,1 ± 0,8
Biatriale Stimulation	1,2 ± 0,6	1,1 ± 0,6	1,2 ± 0,7

Tabelle 3: *Durchschnittlicher Verlauf der gemessenen Stimulationsreizschwellen innerhalb des Beobachtungszeitraumes.*

3.3.2. Wahrnehmungsschwelle

Tendenziell zeigte sich in der rechtsatrial stimulierten Gruppe eine Verringerung der durchschnittlich gemessenen Wahrnehmungsschwelle vom ersten bis zum dritten

postoperativen Tag. Diese Verringerung konnte in der biatrial stimulierten Gruppe gleichermaßen, jedoch in geringerem Ausmaß beobachtet werden. Dahingehend ergab sich an den ersten beiden Tagen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Wahrnehmungsschwellen zwischen den beiden Gruppen (Tag 1: $p=0,0001$; Tag 2 $p=0,02$), jedoch nicht für den dritten Tag ($p=0,07$).

Wahrnehmungsschwelle [mV]	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Rechtsatriale Stimulation	2,2±0,9	1,7±0,9	1,4±0,8
Biatriale Stimulation	1,3±0,7	1,1±0,5	1,1±0,6

Tabelle 4: *Durchschnittlicher Verlauf der gemessenen Wahrnehmungsschwellen innerhalb des Beobachtungszeitraumes.*

3.3.3. Stimulationsimpedanz

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich bei Patienten mit rechtsatrialer Stimulation eine Verringerung der gemessenen Impedanz an der Elektrode von ursprünglich 518 Ohm auf 417 Ohm am dritten postoperativen Tag. Dieser Trend war bei den biatrial stimulierten Patienten nicht zu verzeichnen. In dieser Gruppe kam es zu einem Anstieg der Impedanz im Verlauf.

Ein sprunghafter Anstieg der Impedanz als Zeichen der Elektrodendislokation bzw. Elektrodenbruch wurde bei keinem Patienten beobachtet.

Die unten aufgeführte Tabelle zeigt die gemessenen durchschnittlichen Impedanzwerte der beiden Stimulationsmodi und deren Standardabweichungen im zeitlichen Verlauf der drei Untersuchungstage.

Impedanz [W] (gemessen bei einer Frequenz von 100/min, einer Impulsamplitude von 5,5Volt und einer Impulsbreite von 1,9ms)	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Rechtsatriale Stimulation	518,9±181,4	417,8±109,1	417,3±85,9
Biatritale Stimulation	255,3±71,1	377±84,4	308,6±190,4

Tabelle 5: *Durchschnittlicher Verlauf der gemessenen Impedanzen innerhalb des Beobachtungszeitraumes.*

3.4. Vergleich der verschiedenen Stimulationsmodi bzgl. dem Auftreten von Vorhofflimmern

3.4.1 Zeitspanne bis zum ersten Auftreten von Vorhofflimmern

Zwischen den drei verschiedenen verwendeten Stimulationsmodi kam es innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu einem unterschiedlichen zeitlichen Verlauf bezüglich des ersten Auftretens von Vorhofflimmern. Anhand der unten aufgeführten Grafik wird ersichtlich, dass es bei Patienten mit rechtsatrialer Stimulation im zeitlichen Verlauf früher zum Auftreten von Vorhofflimmern kam als in den anderen Gruppen. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht aufgezeigt werden ($p=0,37$).

Bezüglich der biatrial stimulierten Gruppe und der Gruppe ohne Stimulation wurde kein zeitlicher Unterschied bezüglich des ersten Auftretens von Vorhofflimmern beobachtet. 51 Stunden postoperativ zeigte sich bei Patienten mit rechtsatrialer Stimulation und ohne Stimulation eine Zusammenführung der Kurven bezüglich der kumulativen Verteilung von postoperativem Vorhofflimmern. Im Gegensatz hierzu kam es bei der Patientengruppe mit

biatrialer Stimulation nach 48 Stunden zu keinen weiteren Erstmanifestationen von Vorhofflimmern.

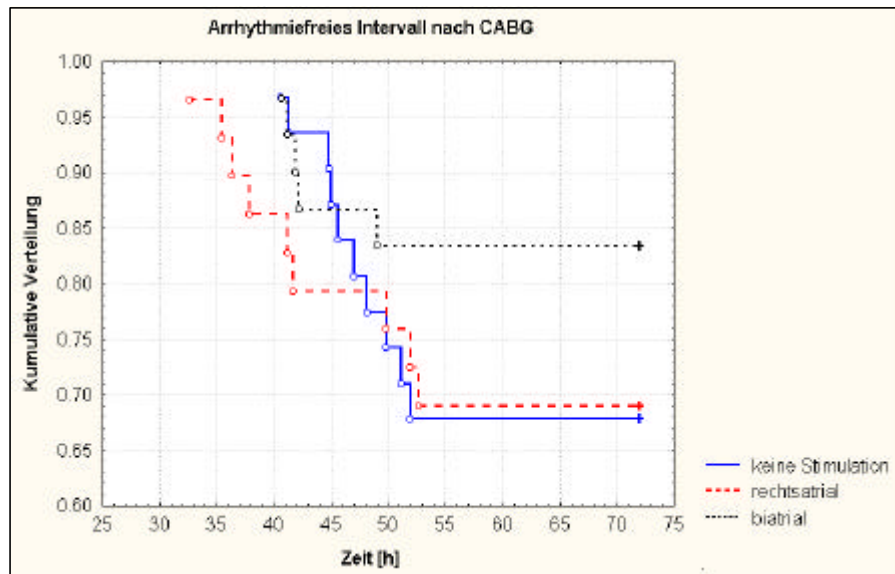


Abbildung 18: *Kaplan-Meier-Kurve der postoperativen Zeitspanne innerhalb der die Patienten der verschiedenen Stimulationsgruppen Vorhofflimmern entwickelten.*

3.4.2. Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Vorhofflimmerns

Am ersten postoperativen Tag kam es in keiner Gruppe zum Auftreten von Vorhofflimmern. Bei 13 Patienten wurde die erste Episode von Vorhofflimmern am 2. postoperativen Tag beobachtet. Hierbei handelte es sich um 54% aller Patienten welche innerhalb des Beobachtungszeitraumes Vorhofflimmerns entwickelten. Am dritten postoperativen Tag konnte bei 11 Patienten (46%) die erste Episode von Vorhofflimmern innerhalb des Beobachtungszeitraumes dokumentiert werden. Es zeigte sich eine signifikante Häufung von Vorhofflimmern am 2. bzw. 3. postoperativen Tag ($p=0,001$) bezüglich dem ersten Auftreten von Vorhofflimmern innerhalb der drei Tage im gesamten Patientenkollektiv.

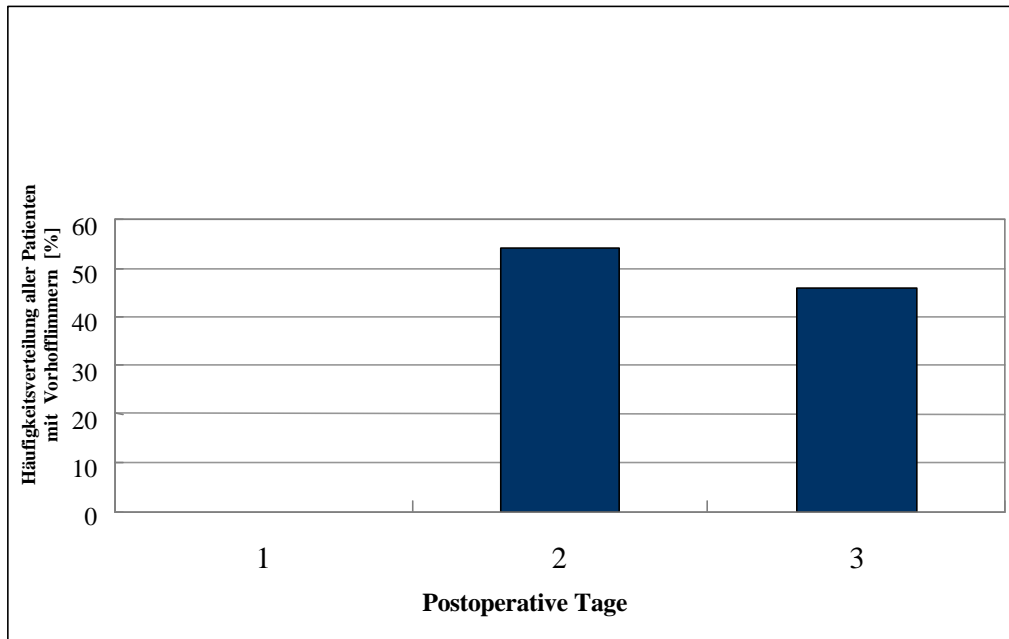


Abbildung 19: *Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern der Patienten mit Arrhythmien innerhalb der drei Tage der Beobachtung.*

In der vergleichenden Beurteilung der verschiedenen Stimulationsgruppen zeigten sich folgende Mittelwerte bzw. Standardabweichungen bezüglich dem Zeitpunkt des ersten Auftretens von Vorhofflimmern:

Keine Stimulation: $2,8 \pm 0,4$ Tage

Rechtsatriale Stimulation: $2,3 \pm 0,4$ Tage

Biatriale Stimulation: $2,2 \pm 0,4$ Tage

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf des ersten Auftretens von Vorhofflimmern zwischen der Gruppe ohne Stimulation und der rechtsatrial stimulierten Gruppe bzw. der biatrial stimulierten Gruppe ($p=0,02$). Zwischen der rechtsatrial und biatrial stimulierten Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Bezüglich des Parameters „Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern“ ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,31$).

In der Gruppe ohne Stimulation konnte bei 10 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes Vorhofflimmern dokumentiert werden, das entspricht 32% der Patientenanzahl dieser Gruppe. In der Gruppe mit rechtsatrialer Stimulation zeigte sich bei 9 Patienten Vorhofflimmern (31%). Es konnte jedoch nur bei 5 Patienten innerhalb der biatrial stimulierten Gruppe Vorhofflimmern dokumentiert werden (16%).

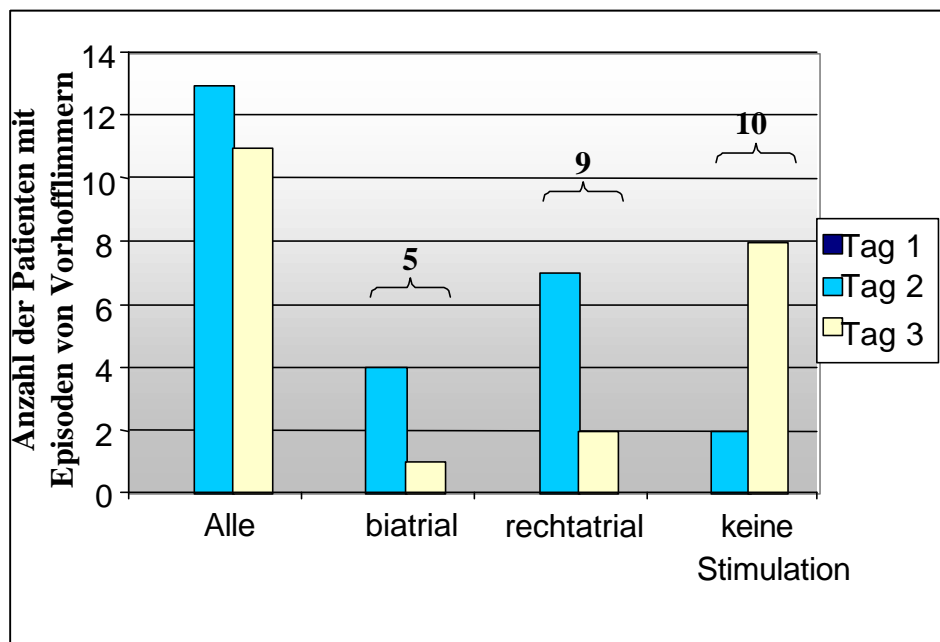


Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der Anzahl der Patienten mit einer erstmaligen Episode von Vorhofflimmern unterteilt in die einzelnen Stimulationsgruppen bzw. das Gesamtkollektiv.

In der unten aufgeführten Graphik ist der prozentuale Anteil des Gesamtkollektivs im zeitlichen Verlauf in Stunden ohne Auftreten von Vorhofflimmern dargestellt.

Die minimale Zeitspanne bis zum Beginn der ersten Episode von Vorhofflimmern betrug 32,6 Stunden nach Ende der aortokoronaren Bypassoperation. Die maximale Zeitspanne bis zum

Beginn der ersten Episode von Vorhofflimmern betrug 52,6 Stunden. Durchschnittlich entwickelten Patienten mit Vorhofflimmerepisoden nach $44,1 \pm 2,3$ Stunden erstmalig Vorhofflimmern.

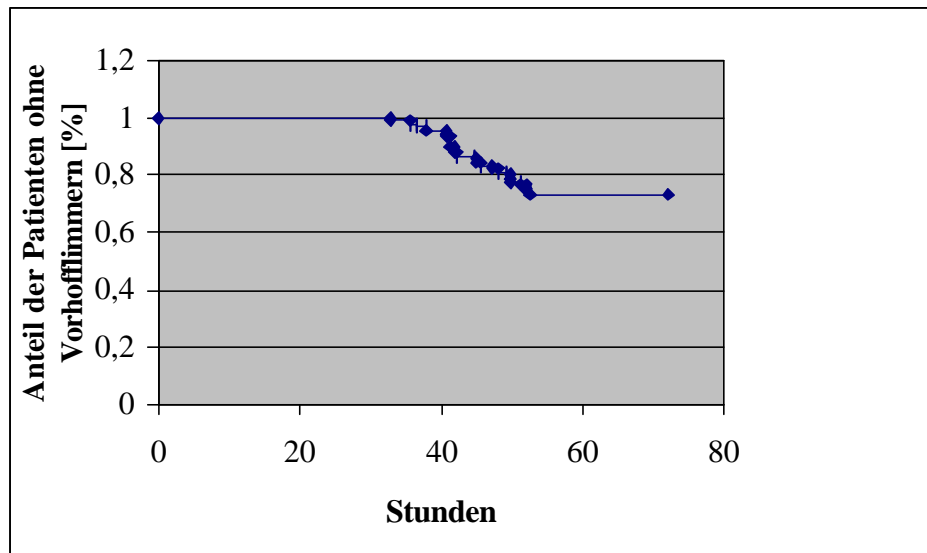


Abbildung 22: *Kaplan-Meier-Kurve des prozentualen Anteils der Patienten des Gesamtkollektivs ohne Vorhofflimmern im zeitlichen Verlauf.*

3.4.3. Anzahl der Episoden mit Vorhofflimmern

Es konnten insgesamt bei 24 Patienten während des Beobachtungszeitraumes 45 Episoden mit Vorhofflimmern dokumentiert werden. Als Vorhofflimmerepisoden wurden Arrhythmien mit einer anhaltenden Dauer von über 30 Sekunden gewertet. 15 dieser Episoden traten am 2. Postoperativen Tag und 30 Episoden traten am 3. Postoperativen Tag auf.

Die Verteilung der einzelnen Episoden innerhalb der jeweiligen Stimulationsgruppe sind in der unten aufgezeigten Tabelle aufgeführt.

Anzahl der Episoden	Keine Stimulation	Rechtsatriale Stimulation	Biatriale Stimulation
Tag 2	3	7	5
Tag 3	12	7	11
Gesamt	15	14	16

Tabelle 6: *Anzahl der Episoden von Vorhofflimmern innerhalb der verschieden stimulierten Gruppen am 2. und 3. postoperativen Tag.*

Da die Anzahl der Arrhythmieepisoden pro Patient unter Umständen einen qualitativen Unterschied in der individuellen klinischen Symptomatik bedeuten kann, wurden die sich hieraus resultierenden Werte zwischen den verschiedenen Patientengruppen und den jeweiligen Tagen in der folgenden Tabelle gesondert dargestellt. Die höchste Anzahl der Arrhythmieepisoden pro Patient wurde in der Gruppe mit der biatrialen Stimulation beobachtet. Tendenziell zeigte sich in allen drei Gruppen eine Erhöhung der Anzahl der Arrhythmieepisoden am dritten postoperativen Tag im Vergleich zum zweiten postoperativen Tag.

Anzahl der Episoden pro Patient	Keine Stimulation	Rechtsatriale Stimulation	Biatriale Stimulation
Tag 2	1	1,17	1,25
Tag 3	1,5	1,4	1,83
Gesamt	1,36	1,27	1,6

Tabelle 7: *Anzahl der Episoden von Vorhofflimmern pro Patient innerhalb der verschieden stimulierten Gruppen am 2. und 3. postoperativen Tag.*

3.4.4. Dauer der Episoden mit Vorhofflimmern

Die durchschnittliche Dauer einer Episode von Vorhofflimmern von allen Patienten betrug 349 ± 423 Minuten, wobei es innerhalb des Kollektivs zu erheblichen Schwankungen von minimal 1 Minute bis maximal 1440 Minuten kam.

Bezüglich der verschiedenen Stimulationsgruppen zeigten sich über den Gesamtbeobachtungszeitraum folgende mittlere Episodendauern:

Biatriale Stimulation :	281 ± 430	Minuten
Rechtsatriale Stimulation:	392 ± 424	Minuten
Keine Stimulation:	364 ± 430	Minuten

Die durchschnittliche Arrhythmieepisodendauer der verschiedenen Stimulationsgruppen über den Gesamtbeobachtungszeitraum betrachtet zeigte keinen statistisch relevanten Unterschied.

Innerhalb der einzelnen Stimulationsgruppen zeigten sich allerdings erhebliche Unterschiede in der Dauer der Arrhythmieepisoden zwischen dem zweiten und dritten postoperativen Tag ohne dass sich hierbei jedoch ein signifikanter Unterschied nachweisen ließ.

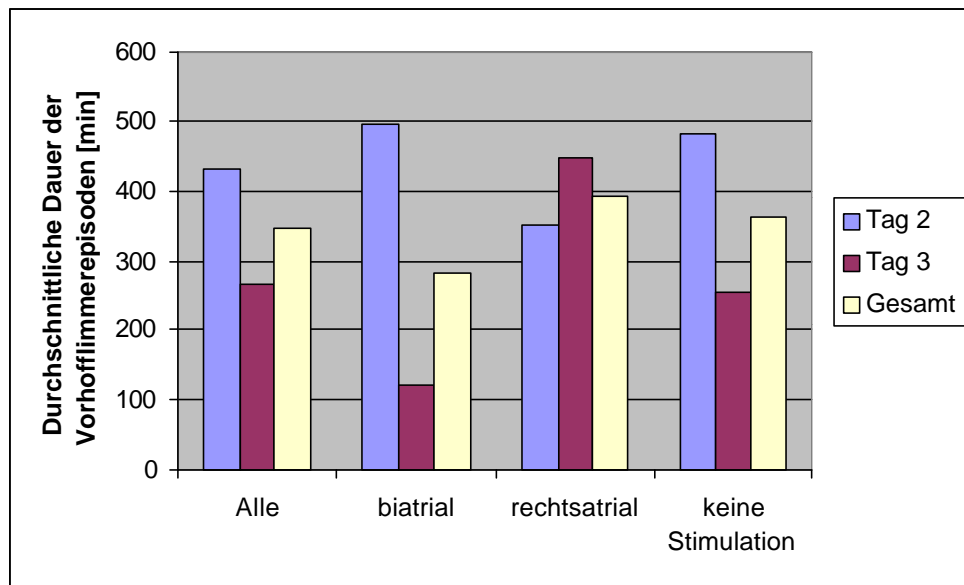
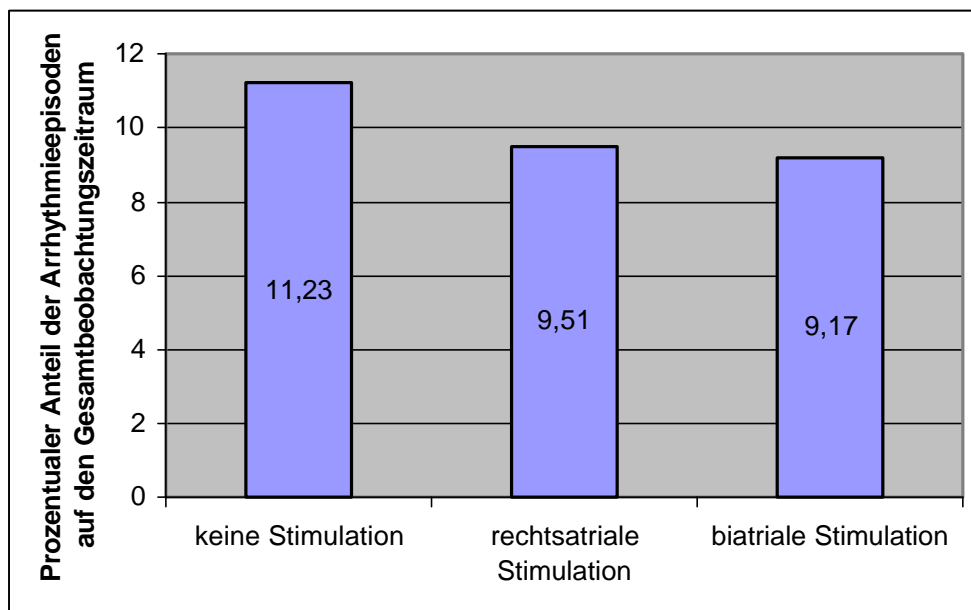


Abbildung 23: *Durchschnittliche Dauer der Arrhythmieepisoden am zweiten, dritten postoperativen Tag bzw. im Gesamtbeobachtungszeitraum. Dargestellt auf der Abszisse sind die einzelnen Stimulationsgruppen bzw. das Gesamtkollektiv.*

3.4.5. Gesamtbelastung durch Vorhofflimmern, AF-Burden

Für alle drei Gruppen wurde die durchschnittliche Dauer des Vorhofflimmerns auf den 72 stündigen Beobachtungszeitraum umgerechnet. Hierdurch konnte eine vergleichende Beurteilung der Gesamtbelastung durch Vorhofflimmern zwischen den verschiedenen Gruppen erfolgen.

Der prozentuale Anteil der Arrhythmieepisoden auf den Gesamtbeobachtungszeitraum in den verschiedenen Stimulationsgruppen sind in der folgenden Graphik dargestellt.



Es zeigte sich in den Herzschrittmacherstimulierten Gruppen eine tendenzielle jedoch statistisch nicht signifikante Verringerung der Gesamtbelastung durch Vorhofflimmern innerhalb des Beobachtungszeitraumes ($p=0,09$) verglichen mit der Gruppe ohne Herzschrittmacherstimulation.

3.4.6. Tageszeitliche Verteilung der Vorhofflimmerepisoden

Insgesamt traten im Gesamtkollektiv 24 Episoden von Vorhofflimmern tagsüber zwischen 7:00-19:00 Uhr auf. Demgegenüber traten 8 Episoden von Vorhofflimmern nachts zwischen 19:00-07:00 Uhr auf. An beiden Tagen zeigten sich prozentual mehr Episoden tagsüber als nachts, wobei diese Verteilung am dritten Tag ausgeprägter war als am zweiten postoperativen Tag.

In den beiden unten angeführten Graphiken wurde die tageszeitliche Verteilung der Arrhythmieepisoden in die einzelnen Stimulationsgruppen nochmals unterteilt. Hierbei zeigte sich, dass es bei beiden stimulierten Patientengruppen am dritten postoperativen Tag zu keinen nächtlichen Arrhythmieepisoden kam.

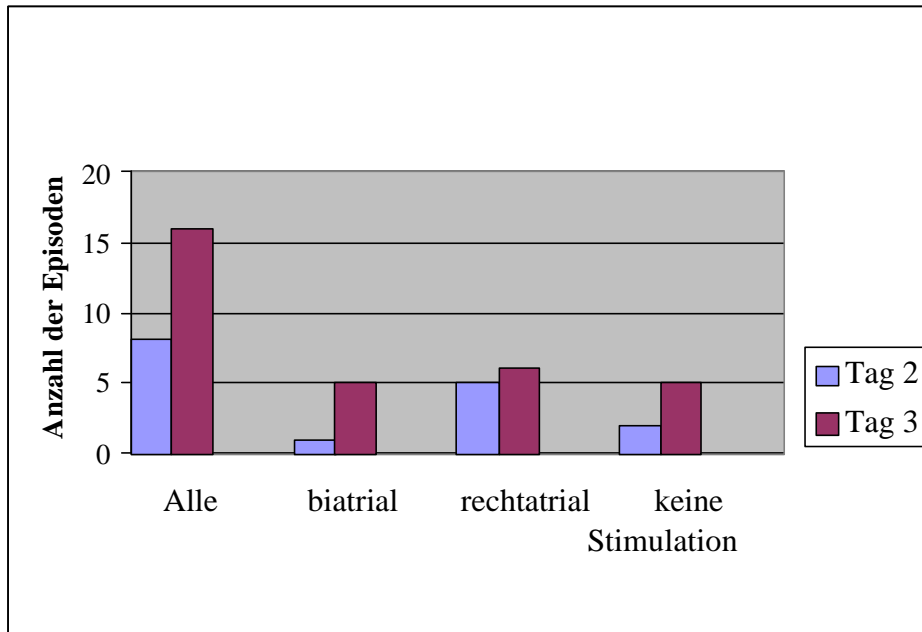


Abbildung 24: *Tageszeitliche Verteilung der Episoden mit Vorhofflimmern zwischen 7:00 und 19:00Uhr. Darstellung des Gesamtkollektivs und der verschieden stimulierten Gruppen.*

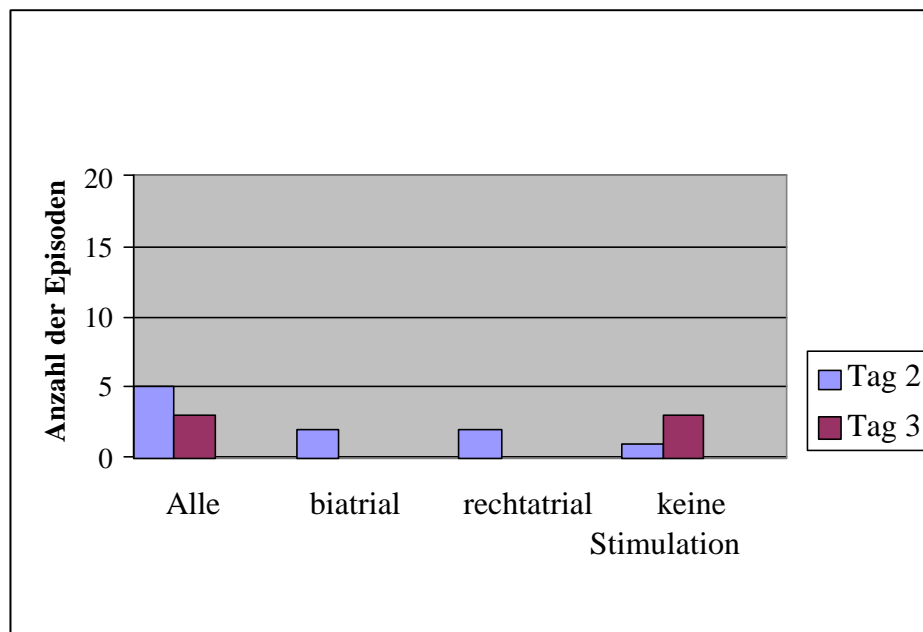


Abbildung 25: *Tageszeitliche Verteilung der Episoden mit Vorhofflimmern zwischen 19:00 und 7:00Uhr. Darstellung des Gesamtkollektivs und der verschieden stimulierten Gruppen.*

3.5. Arrhythmieanalyse

3.5.1. Mittlere Herzfrequenz 1 Minute und 6 Minuten vor dem Beginn mit Vorhofflimmern

In der unten aufgezeigten Tabelle sind die mittleren Herzfrequenzen für alle drei Gruppen 6 Minuten und 1 Minute vor dem Beginn der Arrhythmieepisode aufgezeigt.

Es zeigte sich unabhängig vom Stimulationsmodus ein Anstieg der durchschnittlichen Herzfrequenz 1 Minute vor der Arrhythmieepisode verglichen mit der Herzfrequenz 6 Minuten vor der Arrhythmieepisode. Es wurde jedoch kein statistisch signifikanter Frequenzanstieg innerhalb der jeweiligen Gruppen und den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten beobachtet.

Mittlere Herzfrequenz+SD [bpm]	Keine Stimulation	Rechtsatriale Stimulation	Biatriale Stimulation
6 Minuten vor dem Beginn von Vorhofflimmern	83±9	100±13	96±17
1 Minute vor dem Beginn von Vorhofflimmern	84±9	105±15	99±18

Tabelle 8: *Durchschnittliche Herzfrequenz pro Minute ($X \pm SD$) innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen vor Arrhythmiebeginn.*

3.5.2. Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen 1 Minute und 6 Minuten vor dem Beginn mit Vorhofflimmern

Bei der vergleichenden Beurteilung der durchschnittlichen Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen zum Zeitpunkt 6 Minuten mit dem Zeitpunkt 1 Minute vor dem Beginn der Arrhythmieepisoden zeigte sich in den herzschritmacherstimulierten Gruppen zwischen diesen beiden Zeitpunkten jeweils eine Erhöhung der durchschnittlichen Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen. Dieser Effekt war deutlich ausgeprägter in der rechtsatrial stimulierten Gruppe als in der biatrial stimulierten Gruppe. Im Gegensatz hierzu zeigte sich in der Gruppe ohne Stimulation keine Zunahme der supraventrikulären Extrasystolen vor Arrhythmiebeginn.

Vergleicht man die absolute Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen zwischen den verschiedenen Stimulationsgruppen 6 bzw. 1 Minute vor den Arrhythmieepisoden zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Mittlere Anzahl+SD der supraventrikulären Extrasystolen	Keine Stimulation	Rechtsatriale Stimulation	Biatriale Stimulation
6 Minuten vor dem Beginn von Vorhofflimmern	10±18 (p=0,04)	9±18 (p=0,04)	9±17 (p=0,018)
1 Minute vor dem Beginn von Vorhofflimmern	10±13 (p=0,03)	19±26 (p=0,002)	11±18 (p=0,018)

Tabelle 9: Durchschnittliche Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen pro Minute ($X \pm SD$) innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen bei Patienten mit Episoden von Vorhofflimmern. Die angegebenen P-Werte beziehen sich auf den Vergleich zur jeweiligen Patientengruppe ohne Episoden mit Vorhofflimmern.

Bezogen auf die durchschnittliche Anzahl an supraventrikulären Extrasystolen bei Patienten ohne Episoden von Vorhofflimmern, zeigte sich bei denen mit Vorhofflimmern jeweils ein signifikanter Anstieg der supraventrikulären Extrasystolen vor Arrhythmiebeginn (siehe nachfolgende Tabelle).

Patienten ohne Episoden von Vorhofflimmern	Keine Stimulation	Rechtsatriale Stimulation	Biatriale Stimulation
Mittlere Anzahl+SD der SVES pro Minute	0,23±0,33	0,23±0,66	0,09±0,14

Tabelle 10: Durchschnittliche Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen pro Minute ($X \pm SD$) bei Patienten ohne Episoden von Vorhofflimmern; nach Stimulationsgruppen geordnet.

3.5.3. Initiierungsmechanismen von Vorhofflimmern

Der Beginn der Vorhofflimmerepisoden wurde bezüglich des eventuell nachvollziehbaren Initiierungsmechanismus mittels der aufgezeichneten Langzeit-EKG's untersucht. Es zeigte sich, dass 81% aller Episoden mit Vorhofflimmern durch eine atriale Extrasystole initiiert wurden. Zwischen den verschiedenen Stimulationsgruppen konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Initiierungsmechanismen der Vorhofflimmerepisoden aufgezeigt werden.

In der Gruppe ohne Stimulation zeigte sich dreimalig eine Initiierung von Vorhofflimmern durch einen sogenannten „kurz-lang-kurz“-Mechanismus. Der gleiche Mechanismus zeigte sich einmalig in der rechtsatrial stimulierten Gruppe. Dieser Mechanismus konnte in der biatrial stimulierten Gruppe nicht beobachtet werden.

Zweimalig war mittels des Langzeit-EKG's kein Mechanismus des Arrhythmiebeginns erkennbar.

Im folgenden sind zwei Beispiele typischer Episoden des Arrhythmiebeginns dargestellt:

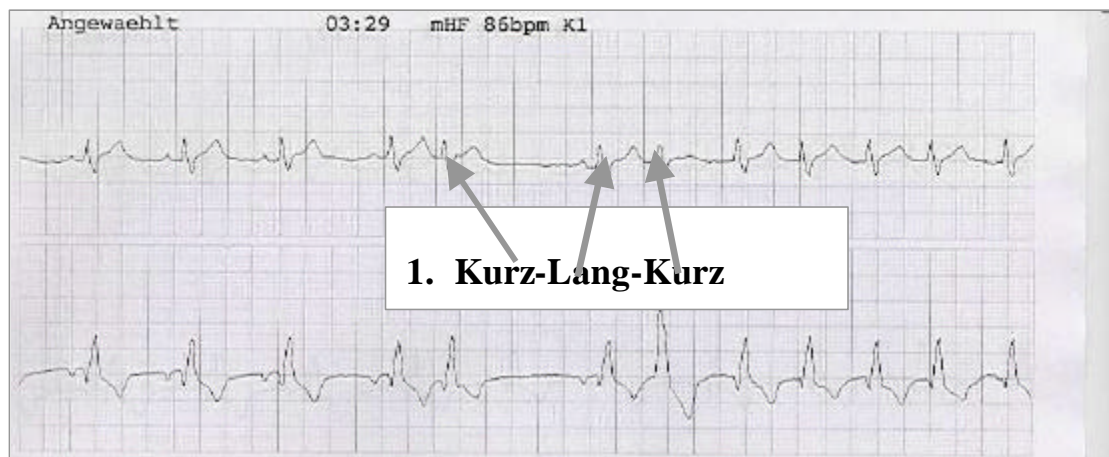


Abbildung: 26: *Langzeit-EKG-Aufzeichnung des Beginns von Vorhofflimmern mit einer sogenannten „kurz-lang-kurz-Sequenz“. Hierbei fällt eine supraventrikuläre Extrasystole kurz nach einer normalen durch den Sinusknoten hervorgerufenen Kammererregung gefolgt von einer kurzzeitigen Pause ein. Dem anschließenden Normalschlag folgt wiederum eine früh einfallende supraventrikuläre Extrasystole, welche das Vorhofflimmern initialisiert. Abgebildet sind zwei EKG-Ableitungen.*

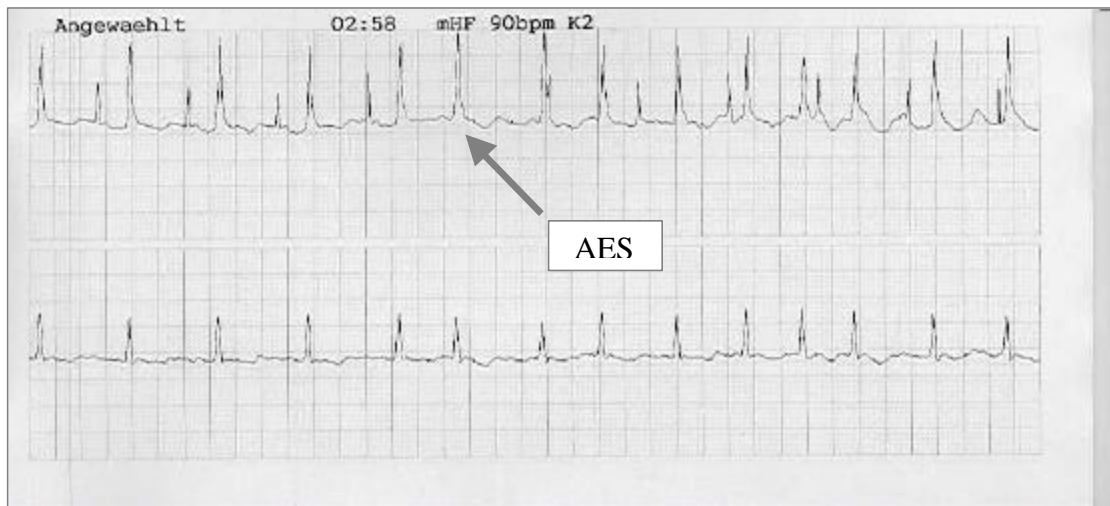


Abbildung 27: *Oberflächen-EKG-Aufzeichnung des Beginns von Vorhofflimmern mit einer Initiierung des Vorhofflimmerns durch eine atriale Extrasystole. Vor dem Beginn der Arrhythmieepisode zeigen sich regelmäßige bipolare Vorhofherzschrümmerspitzen. Abgebildet sind zwei EKG-Ableitungen.*

3.6. Herzschrittmacherinduzierte Komplikationen

Während der gesamten Studiendauer kam es zu keinerlei stimulationsbedingten Komplikationen. Die Patienten zeigten keine durch den jeweiligen Stimulationmodus bedingte klinische Symptomatik. Es wurde keine zusätzliche medikamentöse Therapie notwendig. Eine durch die zusätzliche Elektrodenpositionierung bedingte erneute operative Maßnahme war nicht notwendig.

Keiner der 90 untersuchten Patienten verstarb perioperativ oder hatte einen zum Zeitpunkt der Entlassung nachweisbaren Schaden durch die begleitende Untersuchung erlitten.

Insgesamt vier aller durch einen externen Herzschrittmacher stimulierten Patienten hatten eine passager ineffektive Herzschrittmacherstimulation. Ein Patient aus der biatrial stimulierten

Gruppe hatte einen intermittierenden Exit-Block, welcher nach Reprogrammierung der eingestellten Herzschrittmacherparameter behoben werden konnte. Bei drei Patienten aus der rechtsatrial stimulierten Gruppe kam es zu passageren Sensingproblemen, welche ebenfalls durch Umprogrammierung des Herzschrittmachers behoben werden konnten.

Mögliche proarrhythmische Effekte durch den AAT- Modus konnten weder unter der herkömmlichen rechtsatrialen Herzschrittmacherstimulation noch unter der biatrialen Stimulation beobachtet werden.

4. Diskussion:

4.1 Vergleich unserer klinischen Ergebnisse mit bereits erbrachten experimentellen und klinischen Ergebnissen zur biatrialen Stimulation

Mehrere klinische und experimentelle Untersuchungen konnten mit der Beschreibung verzögerter elektrischer Leitungsfähigkeit in den Vorhöfen und der Inhomogenität lokaler Repolarisationsvorgängen zwei wesentliche elektrophysiologische Mechanismen für die Entstehung und für die Aufrechterhaltung atrialer Tachyarrhythmien und insbesondere von Vorhofflimmern identifizieren [1,39,60,116,117,137]. Die genannten elektrophysiologischen Veränderungen stellen wesentliche Mechanismen für die Entstehung von Vorhofflimmern in Folge von herzchirurgischen Eingriffen dar [130]. In der vorliegenden Untersuchung wird der Einfluss einer bifokalen, biatrialen Elektrostimulation auf die Möglichkeit der Suppression postoperativen Vorhofflimmerns untersucht. Der Faktor der eine einfache Herzschrittmacherstimulation von einer biatrialen unterscheidet, ist der Effekt der simultanen atrialen Aktivierungssequenzen mit einer Reduktion verlängerter Erregungsleitungszeiten, einer Kompensation lokaler Blockierungsmechanismen, einer – je nach eingesetztem Stimulationsmodus – vorzeitigen Stimulation in Folge atrialer Extrasystolen und einer Homogenisierung atrialer Repolarisationsvorgänge. Von mehreren Autoren konnte gezeigt werden, dass elektrophysiologische Veränderungen wie eine reduzierte Erregungsleitungsgeschwindigkeit in beiden Vorhöfen, mit zusätzlicher Betonung in Folge atrialer Extrasystolen eine inhomogene Aktivierung des kontralateralen Vorhofes mit konsekutiver Asynchronie mit verlängerten und inhomogenen regionalen Refraktärzeiten resultieren [119,156,157]. Hier könnte eine biatriale Elektrostimulation angreifen und über eine Synchronisation der Depolarisation wie Repolarisation beider Vorhöfe zu einer funktionellen Reduktion der Induktionsvoraussetzungen für Vorhofflimmern beitragen.

Das primäre Ziel der vorliegenden prospektiv randomisierten Untersuchung war die vergleichende Beurteilung differenter atrialer Stimulationsmethoden bezüglich der Effektivität in der Prävention von Vorhofflimmern bei Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation. In den folgenden Abschnitten sollen die wesentlichen Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung dargestellt und im Vergleich zu bekannten Voruntersuchungen kritisch diskutiert werden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigten, dass eine statistisch signifikante Verminderung der Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern durch die biatriale Stimulation im AAT-Modus nicht gesichert werden konnte. Die Patientengruppe mit biatrialer Stimulation zeigte im Vergleich mit einer Patientengruppe mit herkömmlicher rechtsatrialer Stimulation und einer Kontrollgruppe, welche keiner passageren Elektrostimulation unterzogen wurde, keinen Unterschied in der Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern. Vergleichbare Untersuchungen zeigten hier unterschiedliche Therapieergebnisse einer postoperativen Elektrostimulation. In mehreren Untersuchungen konnten die präventiven antiarrhythmischen Effekte einer postoperativen biatrialen Elektrostimulation belegt werden [26,38,50,89,114,115]. Die Vergleichbarkeit unserer Untersuchungsergebnisse mit den oben zitierten Voruntersuchungen ist insbesondere durch Unterschiede der Studienkonzeption und der Datenauswertung erheblich limitiert. Ein wesentlicher methodischer Unterschied betrifft hier die Aufarbeitung der Arrhythmieepisoden. Einige Autoren registrierten Arrhythmieepisoden als Vorhofflimmern wenn sie länger als 5 Minuten anhielten [26], andere Untersucher zählten nur Episoden mit einer minimalen Arrhythmiedauer von 10 Minuten [38,50] bzw. einer minimalen Arrhythmiedauer von 60 Minuten [57]. Neben diesen wesentlichen methodischen Unterschieden wird die Vergleichbarkeit früherer Untersuchungen mit den vorgestellten Daten auch durch unterschiedliche postoperative Nachbeobachtungszeiträume eingeschränkt.

Die klinischen Charakteristika und OP-Daten unserer Patienten zeigten zwischen den verschiedenen Patientengruppen mit den unterschiedlichen Stimulationsmodi keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der wesentlichsten demographischen und chirurgischen Behandlungsdaten auf. Hier waren die Voraussetzungen für einen Vergleich der unterschiedlichen Patientengruppen erfüllt.

Das durchschnittliche Alter aller Patienten in unserem Patientenkollektiv von 63,9 Jahren entspricht dem durchschnittlichen Alter von Patienten die weltweit einer aortokoronaren Bypassoperation zugeführt werden [38,50,51,57]. Ebenso typisch in unserem Patientenkollektiv ist der nur 20%ige Anteil an weiblichen Studienteilnehmern [12,24,45,50,93].

Zwischen den verschieden stimulierten Patientengruppen in unserer Untersuchung ergab sich bezüglich des Alters kein signifikanter Unterschied.

Die Patienten mit dokumentierten Episoden von Vorhofflimmern hatten hingegen ein durchschnittliches Alter von 68,8 Jahren. Das Patienten mit Arrhythmieepisoden signifikant älter waren als das Gesamtkollektiv stimmt mit der altersbedingt steigenden Prävalenz von paroxysmalem und chronischem Vorhofflimmern in der Gesamtbevölkerung überein [9,16,143]. Bekannte Daten großer epidemiologischer Untersuchungen zeigen angefangen mit einer Prävalenz von 0,05% bei 25-35 jährigen und einer größer als 5%igen Wahrscheinlichkeit Vorhofflimmern zu entwickeln bei über 69jährigen Patienten [140].

Von der überwiegenden Mehrheit der veröffentlichten Studien wird das Alter der Patienten als einziger unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Vorhofflimmern nach aortokoronarer Bypassoperation akzeptiert [2,3,25,47,49,88].

Die Ergebnisse über die durchschnittliche mittels transthorakaler Echokardiographie gemessene Größe des linken Vorhofes zeigten, dass die Patienten in der Kontrollgruppe einen signifikant größeren linken Vorhof hatten (batrial vs. rechtsatrial vs. keine Stimulation: 37,1

vs. 37,6 vs. 39,1 mm). Unter Berücksichtigung der Tatsache messtechnisch noch normal großer linker Vorhöfe in allen Patientengruppen reduziert die Aussage dieses Ergebnisses. Eine sichere Steigerung der Inzidenz von Vorhofflimmern ist alleine für Patienten mit vergrößerten Vorhöfen beschrieben [15,126]– Unterschiede der Vorhofgröße, wie sie in der vorliegenden Untersuchung nachweisbar waren, konnten auch in früheren Untersuchungen nicht als ein Prädiktor für eine unterschiedliche Inzidenz atrialer Tachyarrhythmien gesichert werden [3,37,93].

Bezüglich der Anzahl der angelegten peripheren Venenbypasses, proximalen Venenbypasses und verwendeten Arterien während der Operation zeigte sich zwischen den verschiedenen Stimulationsgruppen kein signifikanter Unterschied. Die Anzahl der während der Operation angelegten Bypasses wird überwiegend nicht als ein Prädiktor für eine unterschiedliche Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern gewertet [16,25,100].

Die mittlere Aortenabklemmzeit stellt in den überwiegend bereits durchgeführten klinischen Studien ebensowenig ein Prädiktor für postoperatives Vorhofflimmern dar [9,16]. Dieser Aspekt wurde in unserer Untersuchung vernachlässigt. In unserer Untersuchung konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen und der mittleren Aortenabklemmzeit dargestellt werden. Somit ist sicherlich unabhängig ob es sich hierbei um einen Prädiktor handelt, von der Gleichheit der verschiedenen Gruppen auszugehen.

Die überwiegende Mehrheit der klinischen Untersuchungen über die medikamentöse Prophylaxe zur Suppression von postoperativem Vorhofflimmern verwendeten hauptsächlich konventionelle β -Blocker oder Sotalol. Hierbei konnten einige günstige Effekte aufgezeigt werden [55,87,92,109]. Daoud und Mitarbeiter [28] konnten in Ihrer Untersuchung aufzeigen, dass die präoperative orale Gabe von Amiodaron effektiv in der Suppression von

postoperativem Vorhofflimmern wirkt. Die Reduktion war assoziiert mit einer Reduktion der Dauer und Kosten des Krankenhausaufenthaltes nach durchgeführter Herzoperation. Allerdings wurde bei dieser Untersuchung eine sehr heterogenes Patientenkollektiv untersucht. 57% der untersuchten Patienten wurden an einem Klappenvitium operiert und hatten trotz der Amiodarontherapie eine Inzidenz von Vorhofflimmern in 25% der Patienten.

Die bereits präoperativ mit einem β -Blocker behandelten Patienten wurde überwiegend in unserer Untersuchung auch postoperativ mit einem β -Blocker behandelt. Somit konnte ausgeschlossen werden, dass das bei Patienten aufgezeichnete Vorhofflimmern durch den abrupten Entzug des β -Blockers bedingt war [3,49,88]. Dieses Phänomen des abrupten β -Blockerentzuges postoperativ wurde durch Leitch und Mitarbeiter [88] an einer großen Anzahl von 5807 Patienten nach durchgeführter aortokoronarer Bypassoperation bereits 1992 aufgezeigt. Hierbei wurde die bisherige β -Blockertherapie einen Tag vor der Operation abgesetzt und postoperativ nicht mehr begonnen. Es zeigte sich, dass der Entzug der β -Blockertherapie ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern ist.

Außerdem verdeutlicht dieser Aspekt in unserer Untersuchung, dass die tendenzielle aber statistisch nicht signifikante Reduzierung des Vorhofflimmerns in der biatrial stimulierten Gruppe nicht etwa durch einen vermehrten postoperativen Einsatz eines β -Blockers bewirkt wurde. Aus dem gleichen Grunde war die prophylaktische Gabe eines Antiarrhythmikums postoperativ obsolet. Retrospektiv betrachtet ist der Anteil (32%) der in unserer Untersuchung mit einem β -Blocker behandelten Patienten m.E. eher ernüchternd wenn man bedenkt, dass der prognostische Nutzen einer β -Blockertherapie bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung hinreichend bewiesen worden ist [82,98,118,154]. Diesbezüglich zeigen andere Arbeiten über postoperatives Vorhofflimmern nach aortokoronarer Bypassoperation weitaus bessere Zahlen bezogen auf die Verwendung von β -Blockern bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit [26].

Einige Autoren [80] beschreiben einen Diabetes mellitus als möglichen Prädiktor für das Auftreten von Vorhofflimmern. Diese aus der Framingham-Studie erbrachten Daten wurden mittels multivariater Analyse ermittelt. Diese Ergebnisse sind nicht auf die besondere postoperative Situation übertragbar, zumal es sich bei den verschiedenen Patientenkollektiven um Patienten mit völlig verschiedenen Grunderkrankungen handelt. Die Ergebnisse lassen sich erwartungsgemäß auch nicht mit den von uns erbrachten Ergebnissen bestätigen. 33% unserer Patienten mit Vorhofflimmern hatten nebenbefundlich einen bereits diagnostizierten Diabetes mellitus. Insgesamt 26,7% des Gesamtkollektivs hatten ebenfalls einen gesicherten Diabetes mellitus. Hieraus ergab sich kein signifikanter Unterschied. Somit läßt sich ein Diabetes mellitus in unserem Patientenkollektiv als möglicher Prädiktor für postoperatives Vorhofflimmern ausschließen. Einschränkend läßt sich jedoch hierzu feststellen, dass die meisten Autoren keine eindeutige Definition für die Diagnose „Diabetes mellitus“ beschreiben. Es wurde meistens nicht dargelegt inwiefern eine Unterscheidung zwischen tablettenpflichtigen, insulinpflichtigen oder diätetisch eingestellten Diabetikern erfolgte.

Taylor und Mitarbeiter [142] untersuchten in einer Studie die ökonomischen Konsequenzen von postoperativen Komplikationen nach aortokoronarer Bypassoperation und zeigten, dass Vorhofflimmern zwar nicht die teuerste aber am meisten vorkommende Komplikation mit einer Häufigkeit von 20% nach einer Operation war. Pneumonien und Wundinfektionen des Sternums waren zwar wesentlich kostenwirksame Komplikationen, traten jedoch in nur 3 bzw. 0,4% der Patienten auf. In mehreren Untersuchungen konnte bereits festgestellt werden, dass die Dauer des Krankenhausaufenthaltes durch eine biatriale Stimulation zur Suppression von Vorhofflimmern reduziert werden kann [3,38]. Fan und Mitarbeiter konnten in einer Studie mit 132 Patienten mit einer biatrialen Stimulation eine signifikante Reduktion des Krankenhausaufenthaltes im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Stimulation bzw. der

herkömmlichen rechtsatrialen Stimulation nachweisen [38]. In dieser Untersuchung betrug die mittlere Verweildauer aller Patienten im Krankenhaus $10,6 \pm 4$ Tage und konnte in der biatrial stimulierten Gruppe auf durchschnittlich $7,0 \pm 1,4$ Tage reduziert werden.

Demgegenüber stehen die veröffentlichten Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Daoud und Mitarbeitern [26], welche im Rahmen einer Studie an 118 Patienten nach durchgeführter aortokoronarer Bypassoperation keinen signifikanten Unterschied in der Krankenhausverweildauer zwischen einer biatrial stimulierten und einer rechtsatrial stimulierten Patientengruppe feststellen konnten. Hierbei konnte eine mittlere Verweildauer in der biatrial stimulierten Gruppe von $7,0 \pm 5,3$ Tagen im Vergleich zur rechtsatrial stimulierten Gruppe mit $6,6 \pm 2,6$ Tagen aufgezeigt werden.

Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit den von Daoud und Mitarbeitern gezeigten Beobachtungen. Patienten mit biatrialer Stimulation waren in unserer Untersuchung signifikant länger im Krankenhaus als die Patienten der beiden anderen Gruppen. Eine mögliche Erklärung zu den konträren Ergebnissen verglichen mit den Beobachtungen von Fan und Mitarbeitern besteht darin, dass die Krankenhausverweildauer anhand der Liegedauer innerhalb unseres Krankenhauses berechnet wurde. Die unter Umständen wesentlich längere Krankenhausverweildauer bei Patienten die in die zuweisenden Krankenhäuser postoperativ frühzeitig zurückverlegt wurden oder frühzeitig in eine Klinik mit besonders strukturierter, im Sinne einer frühzeitigen Anschlussheilbehandlung verlegt wurden, wurde in unserer Berechnung der Krankenhausverweildauer nicht berücksichtigt. Somit lassen sich unsere Ergebnisse nicht unbedingt mit größeren in den USA durchgeführten Untersuchungen vergleichen, da in den USA die postoperative Betreuung mittels Anschlussheilbehandlung in dieser Form nicht existiert.

Ein eventuelles Muster im Herzfrequenzverhalten während der frühen postoperativen Phase konnte weder im Gesamtkollektiv, kurz vor Beginn von Vorhofflimmerepisoden, noch in den

verschieden unterteilten Patientengruppen festgestellt werden. Diese Beobachtung stimmt mit den meisten bereits durchgeführten Untersuchungen überein. Verschiedene Studien mit dokumentierter Langzeit-EKG-Aufzeichnung konnten weder eine abnormale Herzfrequenz noch eine signifikante Änderung der Herzfrequenz vor Episoden mit Vorhofflimmern darstellen [17,46,69,97,147]. Einschränkend hierzu muß jedoch hinzugefügt werden, dass hierbei in der überwiegenden Mehrheit der Untersuchungen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern untersucht worden sind und nicht die besondere Situation nach einer aortokoronaren Bypassoperation beobachtet worden ist. Eine veröffentlichte Arbeit von Frost und Mitarbeitern [46] konnte diese besondere Situation mitberücksichtigen und untersuchte 102 Patienten bezüglich dem Herzfrequenzverhalten vor dem Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern. Hierbei zeigte sich keine signifikante Veränderung im Frequenzverhalten vor den Episoden mit Vorhofflimmern noch konnte eine Veränderung in der RR-Variabilität im Vergleich zum sonstigen tageszeitlichen Verhalten ausgemacht werden. Demgegenüber steht die von Hnatkova und Mitarbeitern publizierte Beobachtung, dass bei 231 Episoden mit Vorhofflimmern bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz 5 Minuten vor Arrhythmiebeginn verzeichnet werden konnte [70,71]. Der Unterschied des untersuchten Patientenkollektives unter besonderer Berücksichtigung spezifischer Bedingungen bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen, reduziert die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse.

Ebensowenig konnte in unserer Untersuchung ein signifikanter Unterschied im durchschnittlichen Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen zwischen den verschiedenen Patientengruppen dargestellt werden. Das Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen als möglicher Mechanismus für das Auftreten von Vorhofflimmern ist jedoch m.E. nur in einem engen zeitlichen Zusammenhang zu sehen und wurde daher zusätzlich gesondert bei Patienten mit Episoden von Vorhofflimmern untersucht. Auffälligerweise zeigte sich anhand unserer Ergebnisse, dass es insgesamt vom Beginn der frühen postoperativen

Phase im zeitlichen Verlauf zu einer stetigen Zunahme der durchschnittlichen Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen gekommen ist. Die wenigsten Extrasystolen wurden am ersten postoperativen Tag registriert. An diesem Tag ist es im Gesamtkollektiv auch nicht zum Auftreten von Vorhofflimmern gekommen. Das in der biatrial stimulierten Gruppe dieser Trend nicht nachgewiesen werden konnte, vermag rein zufällig sein oder eventuell Effekt der besonderen Stimulation.

Auch in der bereits erwähnten Untersuchung von der Gruppe von Frost und Mitarbeitern [45] konnte keine Korrelation zwischen einer erhöhten Anzahl von supraventrikulären Extrasystolen im 24-Stunden-Langzeit-EKG und dem Auftreten von Vorhofflimmern beobachtet werden. Allerdings wurde bei dieser Arbeit nicht auf die eventuelle Häufung von SVES kurz vor dem Beginn der Arrhythmieepisoden eingegangen. Demgegenüber wurde in einer von Hnatkova und Mitarbeitern [68,69] bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern auf diesen Aspekt eingegangen und innerhalb von zwei Minuten vor Arrhythmiebeginn ein signifikanter Anstieg von 1,34 auf 6,52 SVES pro Minute bis zum Beginn der Arrhythmie verzeichnet. Die Schwierigkeit der Auswertung dieser Ergebnisse liegt allerdings in dem von uns oftmals beobachteten nicht klar abgrenzbaren Zeitpunktes des Beginns von Vorhofflimmerns oder des noch mit überwiegend supraventrikulären Extrasystolen bestehenden Sinusrhythmus. Sollte hier keine genaue Abgrenzung erfolgt sein, ist das von der Arbeitsgruppe um Hnatkova erbrachte Ergebnis nicht verwunderlich, da dann zum Beginn der Arrhythmieepisode auftretende Schläge als Extrasystolen in der Analyse mitgezählt wurden.

Bezüglich der kumulativen Inzidenz von Vorhofflimmern im Gesamtkollektiv lässt sich feststellen, dass unsere Ergebnisse mit der in der Literatur beschriebenen Anfallshäufigkeit am zweiten bzw. dritten postoperativen Tag übereinstimmen [9,27,38]. Das Arrhythmieepisoden nach einem primär arrhythmiefreien Intervall erst frühestens 24 Stunden

später auftreten ist eine Beobachtung unserer Untersuchung und ist nicht konkurrent mit anderen Veröffentlichungen, obwohl in allen Untersuchungen eine Häufung der Arrhythmieepisoden am 2. bzw. 3. postoperativen Tag auftreten. Der Grund für das von uns beobachtete arrhythmiefreie Intervall ist unklar. Ein möglicher Mechanismus mag in der erst langsam postoperativ anlaufenden Entzündungsreaktion des Körpers auf die durchgeführte Operation liegen. In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist die von Waldo und Mitarbeitern [148, 149] postulierte Theorie der „sterilen Perikarditis“ in einer intervallfreien Phase nach Bypassoperation i.S. einer verzögerten Entzündungsreaktion und damit einhergehenden erhöhten Arrhythmiebereitschaft durch uns nicht bekannte Mediatoren [75,79]. Andere mögliche Faktoren sind die initial postoperativ noch nicht ausgeschütteten Schmerzmediatoren, da erfahrungsgemäß innerhalb der ersten 24 Stunden alle Patienten noch vermehrt Analgesie erhalten haben. Zusätzlich ist hierbei zu bedenken, dass es in dieser Phase sicherlich noch nicht zu einer kreislaufbedingten Streßreaktion (z.B. durch erstes schmerzhaftes Aufstehen) gekommen ist, da alle Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden durchgehend bettlägerig sind.

Insgesamt hatten 26% aller Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes Vorhofflimmern. Diese Ergebnisse zeigen eine beachtliche Vergleichbarkeit mit allen anderen größeren Studien, die Vorhofflimmern nach aortokoronare Bypassoperation untersucht haben. In der vorliegenden Literatur werden Wahrscheinlichkeiten Vorhofflimmern nach Herzoperation zu entwickeln zwischen 11 bis 44% angegeben [26,38,49,88,127,151]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass einigen Autoren nicht nur Patienten mit aortokoronarer Bypassoperation sondern auch mit zusätzlicher Klappenoperation eingeschlossen haben [26,57]. Das Patienten mit einem bereits langjährigem bestehendem Mitralklappenitium eine höhere Neigung zu spontanem Vorhofflimmern haben, liegt nachgewiesener Maßen allein aufgrund der Tatsache, dass dieses Klappenitium oftmals mit dilatierten Vorhöfen assoziiert ist, entweder bei einer

vorbestehenden Stenose durch eine Druckbelastung oder bei einer Insuffizienz durch eine Volumenbelastung.

Die Dauer aller Vorhofflimmerepisoden schwankte in unserer Untersuchung individuell erheblich. Hierbei kam es zu minimal gemessenen Episoden von nur einer Minute Dauer als auch zu Episoden mit 24 Stunden Dauer. Ein Muster im zeitlichen Verlauf des Auftretens der Episoden und der Dauer ließ sich nicht erkennen. Ebenso wenig ist ein Unterschied in der Episodendauer und den verschiedenen stimulierten Gruppen zu erkennen gewesen. Dieses Ergebnis läßt sich mit den Beobachtungen einer Untersuchung von Daoud und Mitarbeitern [26] vergleichen. Hierbei konnte eine mittlere Dauer von Vorhofflimmern von $7,8 \pm 6,1$ Stunden festgestellt werden. Zwischen den verschiedenen stimulierten Patientengruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Dauer der Arrhythmieepisoden.

Die Ergebnisse über die Zuverlässigkeit der verwendeten Stimulationselektroden bezüglich der praktischen Tauglichkeit konnte anhand der Überprüfung der objektiv meßbaren Parameter Stimulationsreizschwellentest, Wahrnehmungsreizschwelle und Stimulationsimpedanz der Elektroden aufgezeigt werden.

Das in der früheren Literatur beschriebene Problem inadäquater Stimulationsreizschwellenanstiege aufgrund beschränkter technischer Voraussetzung der Elektroden ist gegenwärtig nicht mehr Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion, zumindest nicht innerhalb eines so kurzen Zeitraumes wie in der vorliegenden Studie [26]. Dass es innerhalb des postoperativen Verlaufes zu einem stetigen Anstieg der Stimulationsreizschwelle kommt ist unbestritten [78] und liegt an verschiedenen Faktoren wie die lokale Entzündungsreaktion und stabile Lage der Elektroden. Es besteht aktuell immer noch die Forderung nach der Notwendigkeit des Einsatzes von Herzschrittmachern mit hoher Verstärkerempfindlichkeit zur korrekten Detektion von Vorhofflimmern [107]. Dieser Forderung konnte in unserer Untersuchung nochmals Nachdruck verliehen werden, sofern

man die extrem niedrige Inzidenz von Detektionsproblemen der atrialen Elektroden in unserer Untersuchung betrachtet. Ebenso wenig wurden während unserer Untersuchung sprunghafte Anstiege der Elektrodenimpedanz beobachtet.

Es zeigte sich zwischen den verschieden stimulierten Patientengruppen kein signifikanter Unterschied in der Stimulationsreizschwelle. Dieses Ergebnis ist ein weiterer Beitrag für die sichere Stimulation durch die Stimulationsmethode. Der tendenziell in der Literatur beschriebene Anstieg der Stimulationsreizschwelle im postoperativen Verlauf [105,106,111,112] konnte aufgrund des während unserer Untersuchung nur geringen Beobachtungszeitraumes nicht nachvollzogen werden. Diese Beobachtung konnte gleichermaßen von Daoud und Mitarbeitern während einer an 118 postoperativen Patienten durchgeführten Studie bestätigt werden [26]. Hierbei kam es erst am 5. postoperativen Tag zu einem signifikanten Stimulationsreizschwellenanstieg, so dass eine erfolgreiche Herzschrittmacherstimulation nicht mehr möglich war. Innerhalb eines Zeitraumes von drei Tagen kam es in dieser Untersuchung zu keinem signifikantem Unterschied bezüglich des Anstieges der Stimulationsreizschwellen im Vergleich zwischen einer rechtsatrial stimulierten Gruppe und einer biatrial stimulierten Patientengruppe.

Die bereits schon angesprochene Abnahme der Wahrnehmungsschwellen im zeitlichen Verlauf konnte während unserer Untersuchung ebenso festgestellt werden. Auffällig war hierbei ein signifikanter Unterschied zumindest innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage zwischen der rechtsatrialen Stimulation und der biatrial Stimulierten Gruppe. Dieser Effekt konnte am dritten postoperativen Tag nicht mehr nachgewiesen werden. Bei keinem der Patienten kam es zu Detektionsproblemen von Vorhofflimmern auf Grund dessen. Warum die biatrial stimulierte Gruppe schlechtere Wahrnehmungsschwellenwerte hatte bleibt weiterhin unklar. In der bereits angesprochenen Arbeit von Daoud und Mitarbeitern [26]

zeigte sich eine ungefähre Übereinstimmung der durchschnittlichen Wahrnehmungsreizschwellen ($1,5 \pm 0,8 \text{ mV}$) seiner Patienten mit der durchschnittlichen Wahrnehmungsreizschwelle unserer Patienten. Im Gegensatz zu unserer Untersuchung konnte in dieser klinischen Studie kein signifikanter Unterschied der Wahrnehmungsreizschwellen zwischen den verschieden verwendeten Stimulationsmodi aufgezeigt werden.

Der Grund der geringer gemessenen durchschnittlichen Impedanz der biatrial stimulierten Patientengruppe liegt einzig in den hierbei verwendeten zwei Elektroden begründet und damit aufgrund mathematischer Gesetze vorliegender geringerer Widerstände wegen der größeren summativen Fläche der beiden stimulierten Elektroden.

Bezüglich des zeitlichen Verlaufes vom Auftreten von Vorhofflimmern zeigten sich zwischen den verschieden stimulierten Patientengruppen Unterschiede. Die rechtsatrial stimulierten Patienten bekamen durchschnittlich früher Episoden von Vorhofflimmern als die beiden anderen Gruppen, ohne jedoch dass sich hierbei ein signifikanter Unterschied feststellen ließ.

Diese Ergebnisse zeigen eine beeindruckende Übereinstimmung mit der bereits zitierten Untersuchung von Daoud und Mitarbeitern [26]. Bei dieser Untersuchung konnte ebenso wenig ein signifikanter Unterschied im zeitlichen Auftreten von Vorhofflimmern festgestellt werden. Auch hier zeigte sich ein durchschnittliches Auftreten von Vorhofflimmern früher in der rechtsatrial stimulierten Gruppe nach $2,6 \pm 1,7$ Tagen bzw. später in der biatrial stimulierten Patientengruppe nach durchschnittlich $2,9 \pm 0,9$ Tagen.

Auffällig in unserer Untersuchung war, dass es in der biatrial stimulierten Gruppe nach 48 Stunden keine weiteren Erstmanifestationen von Vorhofflimmern mehr auftraten. Somit ist die Verteilung des Auftretens von Vorhofflimmern mit einem immerhin noch 46%igen Anteil am dritten postoperativen Tag alleine durch die Gruppe ohne Stimulation bedingt, denn auch die rechtsatrial stimulierte Gruppe hatte am zweiten postoperativen Tag die meisten Episoden

von Vorhofflimmern. Eine Erklärung für das zeitlich frühere Auftreten von Vorhofflimmerepisoden in den Herzschrittmacherstimulierten Patientengruppen bleibt diese Studie schuldig.

Bezüglich der Anzahl der Vorhofflimmerepisoden überwiegt der dritte postoperative Tag. Hierbei kam es zu 30 dokumentierten Episoden von Vorhofflimmern im Gegensatz von nur 15 Episoden am 2. Tag. In der Gruppe ohne Stimulation zeigte sich eine deutliche Häufung der Arrhythmieereignisse am dritten Tag.

Die durchschnittliche Dauer einer Episode von Vorhofflimmern unserer Patienten betrug 349 Minuten. Hierbei kam es zwischen den verschiedenen Patientengruppen zu keinem signifikantem Unterschied. Vergleichbare Ergebnisse konnte Daoud und Mitarbeiter präsentieren. Hierbei zeigte sich eine durchschnittliche Dauer von Vorhofflimmern bei Ihren Patienten von 7,8 Stunden, jedoch ebenfalls ohne signifikanten Unterschied zwischen den verschieden stimulierten Patientengruppen.

Da jedoch weder die Anzahl der Episoden von Arrhythmien noch alleine die durchschnittliche Dauer einen qualitativen Unterschied für den einzelnen Patienten darstellt, wurde innerhalb der Studie die sogenannte Gesamtbelastung durch Vorhofflimmern dargestellt. Dieser aus dem angloamerikanischen Raum definierte Begriff „AF-Burden“ berücksichtigt die Dauer und Anzahl der Vorhofflimmerepisoden innerhalb eines Beobachtungszeitraumes. Hierdurch lässt sich die durchschnittliche prozentuale Zeit innerhalb der die Patienten arrhythmisch waren bezogen auf den Beobachtungszeitraum darstellen. Auch hierbei zeigte sich, dass die Gesamtbelastung von Vorhofflimmern in der biatrial stimulierten Gruppe am geringsten und in der Kontrollgruppe am höchsten war. Eine statistische Relevanz ergab sich zwischen den Gruppen dennoch nicht. Eine ähnliche bereits Untersuchung von Hill und Mitarbeitern [65, 67] an 97 Patienten veröffentlichte Untersuchung konnte ebenfalls keine statistische

Signifikanz zwischen einer Herzschrittmacherstimulierten Gruppen und den Patienten ohne Stimulation mit paroxysmalem Vorhofflimmern erbringen.

Bezüglich der tageszeitlichen Verteilung des Auftretens von Vorhofflimmern zeigte sich, dass 75% aller Episoden von Vorhofflimmern am Tage auftraten. Dieses Erkenntnis ist nicht beweisend, jedoch zumindest ein weiteres Indiz für das sympathikoton bedingte postoperative Vorhofflimmern. In der uns vorliegenden Literatur wird dieser Sachverhalt ähnlich beschrieben [72]. Eine von Yamashita und Mitarbeitern [155] veröffentlichte Studie an 150 Patienten mit 25500 konsekutiven Holter-EKG-Aufzeichnungen konnte zeigen, dass ca. 90% aller Episoden im Verlaufe des frühen Vormittags auftraten. Einschränkend läßt sich auch hierzu sagen, dass es sich bei dem Patientenkollektiv um Menschen mit paroxysmalem Vorhofflimmern und nicht mit bekannter Herzerkrankung handelt. Im Gegensatz hierzu, jedoch mit unserer Meßmethode trotzdem übereinstimmend, wurde von Viskin und Mitarbeitern [146] bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und ohne bekannte kardiale Grunderkrankung beobachtet, dass es eine Zweiteilung des Beginns der Vorhofflimmerepisoden mit einer deutlichen Häufung in den Morgenstunden und frühen Abendstunden gibt. Beide bereits veröffentlichten Untersuchungen stimmen eindrucksvoll mit unseren Beobachtungen überein, obwohl unsere Untersuchung an strukturell herzkranken Patienten durchgeführt worden ist.

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich bei allen Patienten mit Episoden von Vorhofflimmern ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz zwischen der sechsten und ersten Minute vor Arrhythmiebeginn unabhängig vom Stimulationsmodus. Dieses Ergebnis unterstützt ebenso wie die möglicherweise typische Veränderung der Herzfrequenzvariabilität vor Beginn der Vorhofflimmerepisoden [44] die Theorie des sympathikotongetriggerten Arrhythmiebeginns [36,79,145].

Der in der Literatur beschriebene Mechanismus durch eine Häufung von supraventrikulären Extrasystolen als initiiender Trigger von Vorhofflimmern konnte in unserer Untersuchung bestätigt werden [74]. Beim Vergleich der Patienten mit Vorhofflimmerepisoden mit Patienten ohne Arrhythmien zeigte sich jeweils kurz vor Arrhythmiebeginn ein signifikanter Anstieg der Anzahl an supraventrikulären Extrasystolen. Es konnte jedoch kein Unterschied zwischen den verschiedenen stimulierten Gruppen ausgemacht werden. Somit ist einer der möglichen präventiven Mechanismen der biatrialen Stimulation meines Erachtens in Frage zu stellen oder zumindest in unserer Untersuchung nicht beobachtet worden.

Bezüglich der beobachteten Initiierungsmechanismen ist eindeutig in dieser Untersuchung die atriale Extrasystole als Initiierungssequenz abgrenzbar. Nur dreimalig konnte eine Initiierung durch eine sogenannte kurz-lang-kurz-Sequenz beobachtet werden. Eine Initiierung der Arrhythmie durch eine Bradykardie ($HF < 50/\text{min}$) in den Herzschrittmacherstimulierten Gruppen war bei intakter Herzschrittmacherstimulation ohnehin obsolet und wurde ebenso wenig in der Kontrollgruppe ohne Stimulation beobachtet. Eine ähnliche Beobachtung bezüglich der überwiegenden Initiierung von Vorhofflimmern durch atriale Extrasystolen konnte in einer Untersuchung von der Arbeitsgruppe von Hnatkova und Mitarbeitern an 19 Patienten mit 231 Arrhythmieepisoden beobachtet werden. Hierbei zeigte sich, dass paroxysmales Vorhofflimmern in über 50% der Fälle durch einer atriale Extrasystole ausgelöst worden ist. Eine Initiierung durch eine short-long-short-Sequenz wurde nicht beobachtet.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung belegen die Sicherheit einer postoperativen biatrialen Stimulation. Beobachtungen bezüglich eines möglichen proarrhythmischen Effektes dieser Therapieform wurden nicht beobachtet. Dieses Ergebnis stimmt mit verschiedenen anderen

klinischen Studien mit großen Patientenkollektiven unter Verwendung einer biatrialen Stimulation überein [26,38,50]. Demgegenüber wurde unter anderen in einer von Kurz und Mitarbeitern [21,86] veröffentlichten Untersuchung ein möglicher proarrhythmischer Effekt durch eine biatriale Herzschrittmacherstimulation diskutiert. Hierbei sollten 200 Patienten in einer prospektiv randomisierten angelegten Studie nach durchgeführter aortokoronarer Bypassoperation mittels temporärer AAI-Stimulation entweder biatrial oder rechtsatrial untersucht werden. Nach 21 Patienten wurde diese Untersuchung jedoch wegen der angesprochenen möglichen proarrhythmischen Effekte durch die verwendete Stimulationsart abgebrochen. Zwischen der eben angeführten und unserer Untersuchung bestehen meines Erachtens verschiedene wichtige Unterschiede in der Durchführung. Zum einen verwendeten Kurz und Mitarbeiter eine permanente Überstimulation, über der eigentlichen natürlichen Herzfrequenz der Patienten und zum anderen wurde ein AAI-Modus als Stimulationsmethode verwendet. Somit konnte im Vergleich zu unserer Untersuchung nicht der theoretisch günstige Effekt der Reduzierung der atrialen Dispersion genutzt werden. Außerdem berichtete die Arbeitsgruppe von Kurz über die Schwierigkeit adäquate atriale Wahrnehmungsreizschwellen zu erreichen, so dass in dem atrialen „undersensing“ der Grund der Initiierung von Vorhofflimmern liegen könnte. In unserer Untersuchung wurden jedoch Herzschrittmacher mit einer wesentlich höheren Verstärkerempfindlichkeit verwendet, so dass hierdurch ein Verlust der Wahrnehmungsreizschwelle weitgehend vermieden werden konnte. Ein weiterer wichtiger Aspekt der gegen die von Kurz veröffentlichten Ergebnisse spricht, ist meines Erachtens letztendlich die zu geringe Zahl von nur 21 untersuchten Patienten.

Die Inzidenz von Detektionsproblemen in unserer Untersuchung war extrem niedrig.

Einschränkend zur Beurteilbarkeit des verwendeten Stimulationsmodus ist jedoch zu bemerken, dass der alleinige Verlust des Herzschrittmacherimpulses über die linksatriale Elektrode während der biatrialen Stimulation nur schwer im Oberflächen-EKG zu bemerken ist. Allerdings wurden aus diesem Grunde tägliche Messungen der

Stimulationsreizschwellenwerte und Wahrnehmungsschwellenwerte durchgeführt. Die Stimulationsamplitude wurde möglichst immer auf doppelte Sicherheit der zuvor gemessenen Schwellenwerte eingestellt.

4.2. Zusammenfassung:

Die Untersuchungen der vorliegenden Promotionsarbeit repräsentieren Messungen differenter atrialer Stimulationsmethoden zur Suppression von Vorhofflimmern nach durchgeführter aortokoronarer Bypassoperation.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, dass

1. Die aufgezeigten Ergebnisse unserer Untersuchung keine statistisch signifikante Reduzierung der Inzidenz von postoperativen Vorhofflimmern durch eine biatriale Stimulation im AAT-Modus zeigen.
2. Als Initiierungsmechanismus für Vorhofflimmern in dieser Untersuchung überwiegend die atriale Extrasystolie abgrenzbar ist. Nur dreimalig konnte eine Initiierung durch eine sogenannte kurz-lang-kurz-Sequenz beobachtet werden.
3. Die Dauer der Vorhofflimmerepisoden individuell erheblich schwankt. Ein Muster im zeitlichen Verlauf des Auftretens der Episoden und der Dauer von Vorhofflimmern läßt sich nicht abgrenzen. Es läßt sich kein Unterschied in der Episodendauer und den verschieden stimulierten Gruppen erkennen.
4. Die Zuverlässigkeit der verwendeten Stimulationselektroden bezüglich der praktischen Tauglichkeit anhand der durchgeführten Überprüfung der objektiv meßbaren Parameter Stimulationsreizschwellentest, Wahrnehmungsreizschwelle und Stimulationsimpedanz der Elektroden eindeutig aufgezeigt werden kann. Stimulationsbedingte Komplikationen treten durch die biatriale Stimulation nicht auf.

5. Die Ergebnisse unserer Untersuchung die Sicherheit einer postoperativen biatrialen Stimulation belegen. Beobachtungen bezüglich eines möglichen proarrhythmischen Effektes dieser Therapieform wurden nicht beobachtet.
6. Mittels präventiver biatrialer postoperativer Stimulation sich keine Verringerung des Krankenhausaufenthaltes der Patienten im Vergleich zur herkömmlichen rechtsatrialen bzw. Patienten ohne Stimulation erreichen läßt.

5. Anhang:

5.1. *Patienteninformation & Einverständniserklärung:*

INFORMATION FÜR PATIENTEN

BIATRIALE TEMPORÄRE STIMULATION ZUR VERHINDERUNG POSTOPERATIVER ATRIALER TACHYARRHYTHMIEN BEI PATIENTEN MIT BYPASS-OPERATIONEN

Die Verwendung temporärer Herzschrittmacherelektroden nach Herzoperationen ist weit verbreitet. Sie erlauben einen unmittelbaren Anschluß an einen externen Herzschrittmacher im Fall von Rhythmusstörungen. Im Rahmen der geplanten Studie wird während der Operation jedoch eine zweite atriale Elektrode angebracht. Dies ermöglicht die Synchronisation des linken und rechten Vorhofs, die bei der Verhinderung schneller, atrialer Rhythmusstörungen hilft. Diese Studie untersucht eine neue Stimulationsmethode, die entwickelt wird, um das Einsetzen schneller, atrialer Rhythmusstörungen zu verhindern, die als Komplikation bei Herzoperationen auftreten können.

Diese neue Methode funktioniert auch als Standard-Herzschrittmacher bei langsamen Rhythmusstörungen.

Sie sind eingeladen, an der klinischen Forschungsstudie mit dem Titel BIATRIALE TEMPORÄRE STIMULATION ZUR VERHINDERUNG POSTOPERATIVER, ATRIALER TACHYARRHYTHMIEN BEI PATIENTEN MIT BYPASS-OPERATIONEN teilzunehmen.

Wir möchten, dass Sie so viele Informationen haben, so dass Sie eine informierte Entscheidung über den Eingriff treffen können. Bitte lesen Sie die folgenden Abschnitte über biatriale Stimulation.

Zweck der Studie

Guidant CPI testet die biatriale temporäre Stimulation, um den klinischen Nutzen dieser Methode im Vergleich zur einfachen (rechtsseitigen) atrialen Stimulation oder gar keiner Stimulation festzustellen. Die Methode, die in Ihrem Fall verwendet wird, wird nach dem Zufallsprinzip zugewiesen. Die Anzahl der an dieser Studie teilnehmenden Patienten wird ca. neunzig (90) betragen.

Vorgehen

Wenn Sie sich entscheiden, an dieser Studie teilzunehmen, wird folgendermaßen vorgegangen: Das Anbringen der temporären Elektroden am Herzen findet während der geplanten Operation (im Operationssaal statt. Normalerweise bringt Ihr Arzt zwei (2) Elektroden an Ihrem Herzen an, eine am Vorhof und eine am Ventrikel. Bei dieser Studie wird eine zusätzliche Elektrode am linken Vorhof angebracht. Die Elektroden werden an einen externen Herzschrittmacher angeschlossen, und es werden die normalen Stimulationstests und Messungen der Herzsignale durchgeführt.

In der Intensivstation wird ein EKG-Rekorder (Holter-Monitor) angeschlossen, um Ihren Herzrhythmus in den nächsten drei (3) Tagen ständig zu überwachen. Es werden täglich Routinetests durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Herzschrittmacher normal funktioniert. Die Dauer Ihrer Teilnahme beträgt drei (3) Tage, beginnend unmittelbar nach der Operation.

Nutzen

Der erwartete Nutzen der biatrialen Stimulation besteht in einer Verringerung der Herzrhythmusstörungen, was wiederum zu einer Verkürzung des Aufenthalts in der Intensivstation führen kann.

Risiken

Es wird erwartet, dass die mit dem Forschungsprotokoll verbundenen Risiken nicht von denjenigen Risiken und Unannehmlichkeiten abweichen, die auch bei der Standardoperation mit zwei (2) Herzschrittmacherelektroden auftreten: u.a. Herzklopfen während der Stimulationstests, fehlende Stimulation, Infektion, Blutungen.

Bitte diskutieren Sie den speziellen chirurgischen Eingriff mit Ihrem Arzt, ebenso wie die möglichen Risiken oder Unannehmlichkeiten, die auftreten können. Es stehen zu jeder Zeit Notfallpersonal und Notfallgeräte bereit, falls diese während des Eingriffs benötigt werden.

Alternativen

Die biatriale Stimulation ist eine neue Technik. Eine medikamentöse Behandlung und eine Standard-Backup-Stimulation können wertvolle Alternativen darstellen. Ihre Weigerung, an dieser Studie teilzunehmen beeinflusst Ihre medizinische Behandlung nicht und zieht keine Strafen oder den Verlust von Leistungen nach sich, auf die sie ansonsten ein Anrecht hätten. Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie weitere Einzelheiten wissen möchten.

Datenschutz

Die Daten, die Ihr Arzt bei dieser Studie gewinnt, werden an CPI weitergegeben und mit den Ergebnissen anderer Patienten kombiniert. Die Studienergebnisse werden möglicherweise veröffentlicht, Ihre Identität wird jedoch nicht preisgegeben. Ihre Akte und Informationen über die Teilnahme an dieser Studie werden in Übereinstimmung mit den geltenden Gesetzen so vertraulich wie möglich behandelt. Um die Studiendaten zu überprüfen, kann es sein, dass Aufsichtspersonen von CPI und der Food and Drug Administration (FDA) Ihre Akten sehen müssen.

Vergütung/Behandlung von Verletzungen

Während der Studie dürfen Sie sich keiner anderen medizinischen Behandlung - ausser in Notfällen - nur im Einvernehmen mit dem klinischen Prüfer unterziehen. Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Studie eingetreten sein könnte, ist dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen. Die Meldung kann über den behandelnden Arzt - Prüfarzt- erfolgen:

Prüfarzt:

Dr. J. Neuzner
Kerckhoff -Klinik GmbH
Benckestrasse 2-8
61231 Bad-Nauheim, Deutschland
Tel: +49-6032-996-374

Versicherung:

Gerling-Konzern
Allgemeine Versicherungs- Aktiengesellschaft
Von-Werth-Strasse 4-14
50597 Köln, Deutschland
Tel: +49-221-144-5147

Es wird nicht erwartet, dass Sie durch die Teilnahme an der Studie irgendwelche Schäden bekommen. Sollten Sie jedoch das Gefühl haben, dass Sie Schäden erlitten haben oder falls Sie ganz einfach mehr Informationen wünschen, sollten Sie Ihren Kardiologen befragen.

Fragen

Bitte diskutieren Sie alle Fragen oder Bedenken, die Sie bezüglich Ihrer Teilnahme an dieser Studie und/oder jeglicher weiteren Informationen haben, mit Ihrem Arzt.

PATIENTENEINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

BIATRIALE TEMPORÄRE STIMULATION ZUR VERHINDERUNG POSTOPERATIVER ATRIALERTACHYARRHYTHMIEN BEI PATIENTEN MIT BYPASS-OPERATIONEN

Ich habe die Aufklärungsschrift zu der Untersuchung, an der ich teilnehmen soll, sorgfältig gelesen. In einem Gespräch mit dem behandelnden Arzt wurde ich nochmals umfassend über die Zielsetzung, Durchführung und die möglichen Risiken der Studie unterrichtet.

Mir wurde versichert, dass die ärztliche Schweigepflicht und der Datenschutz gewahrt sind.

Ich nehme freiwillig an dieser Untersuchung teil. Mir ist bekannt, dass ich meine Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Untersuchung ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, und dass ein Widerruf keinen Einfluß auf meine weitere medizinische Behandlung hat.

Ich erkläre mich aus freiem Willen einverstanden, an dieser klinischen Studie teilzunehmen und mich an die Anforderungen der Studie zu halten. Ich habe eine Kopie dieses Dokuments erhalten.

Unterschrift des Patienten Datum
(oder Elternteils bzw. gesetzlichen Vertreters)

Unterschrift des Zeugen Datum

Nur für den Arzt:

Ich erkläre, dass Ich diese Einverständniserklärung zur Teilnahme an dieser Studie freiwillig vom Patienten (oder dem Elternteil/gesetzlichen Vertreter, falls erforderlich) erhalten habe.

Unterschrift des Arztes

Datum

Prüfarzt

Dr. J. Neuzner
Kerckhoff-Klinik GmbH
Abt. Elektrophysiologie
Benkestrasse 2-8
61231 Bad-Nauheim
Deutschland
Tel: +49-6032-996-374

Versicherung

Gerling-Konzern
Allgemeine Versicherungs-Aktiengesellschaft
International Liability Programmes
Von-Werth-Strasse 4-14
50597 Köln
Deutschland
Tel: +49-221-144-5147



GERLING - KONZERN
ALLGEMEINE VERSICHERUNGS-AKTIENGESELLSCHAFT

04.09.97

Firma
Guidant CPI Europe
Research Dept.
Excelsiorlaan 37

B - 1930 Zaventem/Belgium

Ihr Gesprächspartner:
Herr Tetenborg
Abt. HBI-W, te
Tel. (02 21) 1 44-34 33
Fax (02 21) 1 44-34 22

Versicherungsschein-Nummer: 1/016/11/13/5108577/01
Versicherungs-Bestätigung für die Durchführung von klinischen Prüfungen
im Sinne des § 17 Absatz 1 Nr. 9 i. V. m. Absatz 3 MPG mit folgenden
Medizinprodukten
Biatial temporary pacing for the prevention of postoperative tachyarrhyth-
mias in patients with CABG surgery - Prüfarzt: Dr. Neuzner, Kerckhoff Kli-
nik Bad Nauheim

Sehr geehrte Damen und Herren,

zur Weitergabe an Teilnehmer der o. a. klinischen Prüfung und sonstige Be-
rechtigte bestätigen wir Ihnen, daß mit Wirkung vom 01.10.97, 12 Uhr, zu-
gunsten der von der klinischen Prüfung betroffenen Personen eine Versiche-
rung im Sinne des § 17 Absatz 1 Nr. 9 i. V. m. Absatz 3 MPG besteht.

Grundlage für den Umfang des Versicherungsschutzes sind die beigefügten
"Allgemeine Versicherungsbedingungen für klinische Prüfungen von Medizin-
produkten nach dem Medizinproduktegesetz", Form. PB 572.

Je versicherte Person bilden DM 1.000.000,00 die Höchstgrenze für die Lei-
stungen des Versicherers.

Die Höchstleistung beträgt für alle Versicherungsfälle aus der klinischen
Prüfung eines Medizinproduktes

DM 10.000.000,00, wenn bis zu 1.000 Personen,
DM 20.000.000,00, wenn mehr als 1.000 bis zu 3.000 Personen,
DM 30.000.000,00, wenn mehr als 3.000 Personen

an der klinischen Prüfung teilnehmen. Die Versicherungsleistungen für die
einzelnen versicherten Personen ermäßigen sich im entsprechenden Verhält-
nis, wenn die Summe der einzelnen Versicherungsleistungen diesen Höchstbe-
trag überschreiten würde.

Van-Verth-Straße 4-14, 50597 Köln · Telefon: (02 28) 144-1 · Telefax: (02 28) 144-33 19 · BTX: # 21441 #
Bank: Deutsche Bank AG, Köln, BLZ 370 700 60, Kto. 1107 903 · Westdeutsche Landesbank, Köln, BLZ 370 500 00, Kto. 172 262
Vorsitzender des Aufsichtsrates: Dr. Jürgen Zach · Vorstand: Thomas Reineke, Vorsitzender · Dr. Hermann Jörissen · Manfred Lipperheide
Detmar Nowak · Paul Pfeiffer · Dr. Bodo Morold, stellv. · Sitz der Gesellschaft: Köln · Eingetragen beim Amtsgericht Köln, HRB 582

2130-02-07

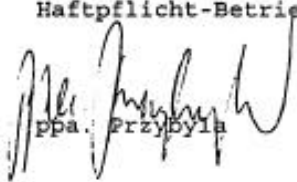
- 2 -

Die Höchstleistung für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnenen klinischen Prüfungen beträgt DM 50.000.000,00.

Voraussetzung für die Gewährung des Versicherungsschutzes ist, daß ein positives Votum der Ethikkommission vorliegt.

Mit freundlichen Grüßen

Gerling-Konzern
Allgemeine Versicherungs-AG
Haftpflcht-Betrieb Inland


ppa. Przybyla


i. A. Tetenborg



**freiburger
ethik-kommission
international**
Founded 1990

Roger Willems
GUIDANT
Excelsiorlaan 37
1930 Zaventem

BELGIUM

IRB/IEC

Institutional Review Board/
Independent Ethics Committee

Freiburger Ethik-Kommission
International
Burgunder Straße 1
D-79104 Freiburg
(Germany)

Tel.: +49-(0) 761 - 3 20 07
Fax: +49-(0) 761 - 2 33 13

E-Mail: graf@fekf.com
Internet: <http://www.fekf.com>

Subsidiaries in:

Switzerland
United Kingdom
USA

Studies: (1) Dual-site right atrial temporary pacing for the prevention of post-operative atrial tachyarrhythmia in patients with CABG surgery and (2) Biatrial temporary pacing for the prevention of post-operative atrial tachyarrhythmia in patients with CABG surgery

Acknowledgement of Conditions Fulfillment

September 16, 1997

Dear Sir,

The Freiburg Ethics Commission International has received your letter from September 9, 1997 documenting that the study protocol has been amended so as to (1) specify that patients randomized for NO pacing will receive pacing treatment should this become necessary (2) include a description of the forms of treatment that are permissible within the context of the study and (3) mention the name and address of the insurance company contracted to insure the study in the informed-consent form.

There are no objections on the the part of the FECI to the commencement of the study.

Yours sincerely,

Dr. Dr. Graf 

Founder and Executive Director
Dr. med.Dr. rer. nat. Hans Peter Graf
Radiologist and Physicist

Committee Chairman
Prof. Dr. iur. Gerd Pfeiffer
Constitutional Court President, iud.

working according to
Rev. Dec. Helsinki
EC-GCP-Rule for Guidance
ICH Guidelines for GCP
2nd Ed.

FDA Regulations (USA)
HSA Regulations (Switzerland)
MHRA Guidelines (United Kingdom)

Freiburger Ethik-Kommission GmbH: Geschäftsführer: Dr. Dr. Hans-Peter Graf: Handelsregisteramt: Amtsgericht Freiburg i. Br. HRB 11555

EC-CERTIFICATE

Certificate Number 0252

This EC Design Examination Certificate

is issued to

CARDIAC PACEMAKERS INC

in respect of

VIGOR DR MODEL Nos 1230 & 1235
VIGOR SR MODEL Nos 1130 & 1135
SOFTWARE MODULES MODEL Nos 2075 & 2076
VIGOR DDD MODEL Nos 950 & 955
VIGOR SSI MODEL Nos 460 & 465
SOFTWARE MODULES MODEL Nos 2055 & 2056

on the basis of our examination under the requirements of Council
Directive 90/385/EEC Annex II Part 4 (EC Declaration of Conformity)

For and on behalf of the BRITISH STANDARDS INSTITUTION, a
Notified Body for the above Directive by UK Statutory Instrument
Number 1992 3146. Notified Body Number 0086.

Director:



Date:

30 August 1994

6. Literaturverzeichnis:

1. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia, II: the role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res.* 1976;39:168-177.
2. Andrews TC, Reinold SC, Berlin JA, Antman EM. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1991;84[suppl III]:236-244.
3. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ, Cohn LH, Burstin HR. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Circulation.* 1996;94:390-397.
4. Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in the rate adaption of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol* 1982;2:179-197
5. Bailin SJ, Adler SW, Giudici MC, Hill MRS, Solinger B. Bachmann's bundle pacing for the prevention of atrial fibrillation. *PACE* 1999;22 part II: 727.
6. Bayes de Luna A, Cladellas M, Orter R. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J* 1988;9:1112-1118.
7. Becker R, Klinkott R, Bauer A, Senges JC, Schreiner KD, Voss F, Kuebler W, Schoels W. Multiside pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: potential mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1939-46.
8. Becker R, Klinkott R, Bauer A, Senges JC, Voss F, Freigang KD, Schoels W. Mechanisms of multi-side pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias. *PACE* 1999;22 part II:745.

9. Bharucha DB, Kowey PR. Management and prevention of atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *Am J Cardiol* 2000;85:20D-24D.
10. Blanc JJ, Mansourati J. Can atrial fibrillation be managed without anti-arrhythmia drugs?. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87:63-67.
11. Blommaert D, Gonzalez M, De Roy L, Mucumbitsi J, Evrard P, Buche M, Eucher P, Louagie Y, Jamart J, Installe E. Effect of continuous atrial dynamic overdrive pacing on atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *PACE* 1999;22 part II: 804.
12. Blommaert D, Gonzalez M, Mucumbitsi J, Gurne O, Evrard P, Buche M, Louagie Y, Eucher P, Jamart J, Installe E, De Roy L. Effective prevention of atrial fibrillation by continuous atrial overdrive pacing after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1411-5.
13. Borzak S, Tisdale JE, Amin NB, Goldberg AD, Frank D, Padhi ID, Higgins RS. Atrial fibrillation after bypass surgery: does the arrhythmia or the characteristics of the patients prolong the hospital stay? *Chest* 1998;6:1489-1491.
14. Brandt J, Höijer CJ, Wierup P. Atrial conduction properties following coronary bypass surgery: effects of the stimulation site and influence of autonomic tone. *PACE* 1999;22 part II: 113.
15. Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation. *Am J Cardiol* 1989;63:1065-1068.
16. Butler J, Chong JL, Rocker GM, Pillai R, Westaby S. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a comparison of cardioplegia versus intermittent aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:23-25.
17. Capucci A, Santarelli A, Boriani G, Magnani B. Atrial premature beats coupling interval determines lone paroxysmal atrial fibrillation onset. *Int J Cardiol* 1992;36:87-93.

18. Caretta Q, Mercanti CA, Nardo DD, Chiarotti F, Scibilia G, Marino B. Ventricular conduction defects and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1991;12:1107-1111.
19. Carlsson J, Tebbe U, Neuhaus KL, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction - data from the InTime-II study. *Circulation* 1999;100 (suppl.):I-500
20. Chauhan VS, Gill I, Woodend AK, Tang ASL. Atrial fibrillation in patients after minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *PACE* 1997;20 part II:1479.
21. Chung MK, Augostini RS, Asher CR, Pool DP, Grady TA, Zikri M, Buehner SM, Weinstock M, McCarthy PM. Ineffectiveness and potential proarrhythmia of atrial pacing for atrial fibrillation prevention after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1057-1063.
22. Connelly DT, Steinhaus DM, Handlin L, Lemery R, Moutray K, Foley L, Davie S, Cardinal D, Lipke J. Atrial pacing leads following open heart surgery. *PACE* 1997;20 part I:2429-2433.
23. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. *Circulation* 1990;82:1106-1116.
24. Cox JL. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993;56:405-409.
25. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-549.
26. Daoud EG, Dabir R, Archambeau M, Morady F, Strickberger A. Randomized, double-blind trial of simultaneous right and left atrial epicardial pacing for prevention of post-open heart surgery atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:761-765.

27. Daoud EG, Riba A, Strickberger A, Ching Man K, Goyal R, Knight BP, Morady F, Dabir R. Simultaneous right and left atrial epicardial pacing for prevention of post open-heart surgery atrial fibrillation. *PACE* 1999;22 part II: 707.
28. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, Goyal R, Deeb GM, Bolling SF, Pagani FD, Bitar C, Meissner MD, Morady F. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1785-1791.
29. Daubert C, Mabo P, Berer V. Atrial tachyarrhythmias associated with high degree interatrial conduction block: prevention by permanent atrial resynchronization. *Eur JCPE* 1994;4:35-44.
30. Daubert JC, Gras D, Berder V, Leclercq, Mabo P. Permanent atrial resynchronization by synchronous biatrial pacing in the preventive treatment of atrial flutter associated with high degree interatrial block. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87:1535-1546.
31. Daubert JC, Gras D, Leclercq C, Baisset JM, Pavin D, Mabo P. Biatrial synchronous pacing: a new approach for prevention of drug refractory atrial flutter. *Circulation* 1995;92 suppl I:532.
32. Daubert JC, Leclercq C, Pavin D, Mabo P. Biatrial synchronous pacing: A new approach to prevent arrhythmias in patients with atrial conduction block. In: Daubert JC, Prystowsky EN, Ripart A. *Prevention of tachyarrhythmias with cardiac pacing*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc; 1997:99-122.
33. Daubert JC, Mabo P. Atrial pacing for the prevention of postoperative atrial fibrillation: how and where to pace?. *JACC* 2000;35:1423-7.
34. Daudon EG, Corcos T, Gandjbakhch I, Levasseur JP, Cabrol A, Cabrol C. Prevention of atrial fibrillation or flutter by acebutolol after coronary bypass grafting. *Am J Cardiol* 1986;58:933-936
35. Delfaut P, Prakash A, Munsif A. Comparison of RA activation during coronary sinus ostial pacing with dual site RA and biatrial pacing. *JACC* 1997;29 suppl A:981.

36. Dimmer C, Tavenier R, Gjorgov N, Van Nooten G, Clement DL, Jordaens L. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1998;82:22-25.
37. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, Mc Bride R, Webel R. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *Am Heart J* 1999;3:381-383..
38. Fan K, Lee KL, Chiu CSW, Lee JWT, He GW, Cheung D, Sun MP, Lau CP. Effects of biatrial pacing in prevention of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2000;102:755-760.
39. Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 1998;98:2202-2209.
40. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155: 469-473
41. Ferguson TB Jr, Cox JL. Temporary external DDD pacing after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1991;51:723-32.
42. Feuer JM, Shandling AH, Messenger JC, Castellanet CD, Thomas LA. Influence of cardiac pacing mode on the long-term developement of atrial fibrillation.
43. Fields J, Berkovits BV, Matloff JM. Surgical experience with temporary and permanent AV sequential demand pacing. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:865-877.
44. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, Sgreccia F, Azzolini P, Risa MP, Frangardelli RL, Venturini E, Puglisi A. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 199;22:743-749.
45. From the centers for disease control and prevention. Mortality from coronary heart disease and acute myocardial infarction in the United States 1998. *JAMA* 2001;285:1287-1288.

46. Frost L, Molgaard H, Christiansen EH, et al. Low vagal tone and supraventricular ectopic activity predict atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1995;16:825-831.
47. Frost L, Molgaard H, Christiansen EH, Hjortholm K, Paulsen PK, Thomsen PEB. Atrial fibrillation and flutter after coronary bypass surgery: epidemiology, risk factors and preventive trials. *Int J Cardiology* 1992;36:253-261.
48. Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:821-825.
49. Funck R. Prävention von Vorhoffarrhythmien durch Overdrive und Ruhefrequenz. *Herzschr Elektrophys* 1998;9:93-95.
50. Gerstenfeld EP, Hill MRS, French SN, Mehra R, Rofino K, Salm TJV, Mittleman RS. Evaluation of right atrial and biatrial temporary pacing for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1981-8.
51. Gerstenfeld EP, Khoo M, Martin R, Cook J, Lancey R, Rofino K, VanderSalm TJ, Mittleman RS. Effectiveness of biatrial pacing for reducing atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *PACE* 1999;22 part II:754.
52. Goette A, Mittag J, Friedl A, Busk H, Jepsen MS, Geller JC, Hann J, Huth C, Klein HU. Möglichkeiten der temporären atrialen Stimulation zur Verhinderung von Vorhofflimmern nach ACVB-OP. *Herzschr Elektrophys* 1998;9:99-100
53. Goette A, Mittag J, Friedl A, Busk H, Jepsen MS, Geller JC, Hartung WM, Hann J, Huth C, Klein HU. Effectiveness of atrial pacing in preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *PACE* 1999;22 part II: 700.
54. Goette A, Mittag J, Friedl A, Busk H, Jepsen MS, Geller JC, Hartung WM, Hann J, Huth C, Klein HU. Prevention von Vorhofflimmern nach aortokoronarer Bypassoperation durch atriale bzw. biatriale Stimulation. *Zeitschr für Kardiologie* 1999;88 suppl I:869.

55. Gomes JA, Ip J, Santoni-Rugiu F, Mehta D, Ergin A, Lansman S, Pe E, Newhouse TT, Chao S. Oral d,l sotalol reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:334-9.
56. Graves EJ, Gillum BS. Detailed diagnoses and procedures for patients discharged from short-stay hospitals: United States 1994. Vital and health statistics: Series No.127. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1997. (DHHS publication no. (PHS)97-1788.
57. Greenberg MD, Katz NM, Iuliano S, Tempesta BJ, Solomon AJ. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1416-22.
58. Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, Dudek A, Lowry DR. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the amiodarone reduction in coronary heart trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:343-7.
59. Guidera SA, Steinberg JS. The signal-averaged p wave duration: a rapid and noninvasive marker of risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1645-1651.
60. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Metayer P, Roudaut R, Clementy J. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:1132-1144.
61. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *NEJM* 1998;10:659-666.
62. Halldorsson AO, Vigneswaran WT, Podbielski FJ, Evans DM. Electrophysiological and clinical comparison of two temporary pacing leads following cardiac surgery. *PACE* 1999;22:1221-1225.
63. Harris PD, Singer DH, Malm JR. Chronically implanted cardiac electrodes for diagnostic, therapeutic and investigational use in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:191-198.

64. Hartung WM, Hartung D, Willems R, Mittag A, Mahnkopf D, Goette A, Geller JC, Reek S, Auricchio A, Nikutta P, Hobrack S, Klein HU. The importance of right atrial pacing position and pacing configuration for intra- and interatrial conduction times. *PACE* 1999;22 part II: 781.
65. Hartzler GO, Maloney JD, Curtis JJ, Banhorst DA. Hemodynamic benefits of atrioventricular sequential pacing after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1977;40:232-236.
66. Heisel A, Jung J, Neuzner J, Schieffer H, Froelig G. Biatriale Stimulation zur Therapie atrialer Tachyarrhythmien: Ein Fallbericht: *Z Kardiologie*. 1997;86:524-529.
67. Hill MRS, Mongeon LR, Mehra R. Prevention of atrial fibrillation: dual site atrial pacing reduces the coupling window of induction of atrial fibrillation. *PACE* 1996;19 part II:630.
68. Hnatkova K, Waktare JEP, Alfernes C, Murgatroyd FD, Camm AJ, Malik M. Identification of episodes of paroxysmal atrial fibrillation by analysis of ventricular RR interval patterns. *PACE* 1997;20 part II:1494.
69. Hnatkova K, Waktare JEP, Murgatroyd FD, Guo X, Baiyan X, Camm AJ, Malik M. Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135:1010-1019.
70. Hnatkova K, Waktare JEP, Murgatroyd FD, Guo X, Camm AJ, Malik M. A higher mean rate is present before longer episodes of atrial fibrillation. *PACE* 1997;20 part II:107.
71. Hnatkova K, Waktare JEP, Murgatroyd FD, Guo X, Camm AJ, Malik M. The influence of age and gender on rate and duration of paroxysmal atrial fibrillation. *JACC* 1998;36:2.
72. Hnatkova K, Waktare JEP, Murgatroyd FD, Xie B, Camm AJ, Malik M. Diurnal fluctuations in the mode of the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *JACC* 1998;36:3.
73. Hofmann M, Bechtluft-Sachs J, Goedel-Meinen L. Prognostische Bedeutung der signalgemittelten P-Welle für das Auftreten von Vorhofflimmern nach kardiochirurgischen Eingriffen. *Zeitschr für Kardiologie* 1999;88 suppl I:989.

74. Hogue CW, Domitrovich PP, Stein PK, Despotis GD, Re L, Schuessler RB, Kleiger RE, Rottman JN. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1998;5:429-434.
75. Huang JL, Wen ZC, Lee WL, Chang MS, Chen SA. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1998;66:275-283.
76. Igoumedinis NE, Kochiadakis GE, Marketou ME, Solomou MC, Zambetakis FM, Zuridakis EG, Vardas PE. Amiodarone in the treatment of chronic atrial fibrillation. *JACC* 1998;836-1.
77. Johnson WB, Voegtlin L, Bailin SJ, Hoyt RH. Interim experience of none-coronary sinus dual-site right atrial pacing for management of refractory, symptomatic atrial fibrillation. *PACE* 1999;22 part II: 805.
78. Kallis P, Batrick N, Bindi F, Mascaro G, Chatzis A, Keogh BE, Parker J, Treasure T. Pacing thresholds of temporary epicardial electrodes: variation with electrode type, time and epicardial position. *Ann Thorac Surg* 1994;57:623-626.
79. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G, Tonkin AM. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1709-1715.
80. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-1022
81. Katsivas A, Manolis AG, Lazaris E, Vassilopoulos C, Louvros N. Atrial septal pacing to synchronize atrial depolarization in patients with delayed interatrial conduction. *PACE* 1998;21:2220-2225.
82. Kendall MJ. Clinical trial data on the cardioprotective effects of beta-blockade. *Basic Res Cardiol* 2000;95 Suppl 1:I25-30.

83. Klein M, Evans SJL, Blumberg S, Cataldo L, Bodenheimer MM. Use of p-wave signal-averaged ECG to predict atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Am Heart J* 1995;129:895-901.
84. Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ, Marinchak RA. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1992;69:963-965
85. Kubara I, Ikeda H, Hiraki T, Yoshida T, Ohga M, Imaizumi T. Dispersion of filtered p wave duration by p wave signal-averaged ECG mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:670-679.
86. Kurz DJ, Naegelli B, Kunz M, Genoni M, Niedrhäuser U, Bertel O. Epicardial, biatrial synchronous pacing for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *PACE* 1999;22:721-726.
87. Lamb RK, Prabhakar G, Thorpe JAC, Smith S, Norton R, Dyde JA. The use of atenolol in the prevention of supraventricular arrhythmias following coronary artery surgery. *Eur Heart J* 1988;9:32-36.
88. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ, DPhil. The importance of age as Predictors of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:338-342.
89. Levy T, Fotopoulos G, Walker S, Rex S, Octave M, Paul V, Amrani M. Randomized controlled study investigating the effect of biatrial pacing in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2000;102:1382-1387.
90. Levy T, Walker S, Rochelle J, Paul V. Evaluation of biatrial pacing, right atrial pacing, and no pacing in patients with drug refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:426-429.
91. Mabo P, Daubert JC, Bouhour A. Biatrial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention. *PACE* 1999;22 part II: 755.

92. Martinussen HJ, Lolk A, Szczepanski C. Supraventricular tachyarrhythmias after coronary bypass surgery. A double blind randomized trial of prophylactic low dose propranolol. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;36:206-207.
93. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, Browner WS. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 1996;276:300-306.
94. Mauldin PD, Weintraub WS, Becker ER. Predicting hospital costs for first-time coronary artery bypass grafting from preoperative and postoperative variables. *Am J Cardiol* 1994;74:772-775.
95. Mirza I, Gill J, Bucknall C, Holt P. Batrial pacing in non-brady atrial fibrillation: Inter-atrial conduction delay as a selection criterion for successful prevention. *PACE* 1999;22 part II: 803.
96. Misier ARR, Beukema WP, Luttikhuis HAO: Multiside or alternate site pacing for the prevention of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:237-240.
97. Misier ARR, Opthof T, van Hemel NM, Defauw AM, de Bakker JMT, Janse MJ, van Capelle FJL. Increased dispersion of refractoriness in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1531-1535.
98. Mitrovic V, Miskovic A, Strau M, Thormann J, Pitschner HF, Hamm C. Hemodynamic, antiischemic, and neurohumoral effects of tedisamil and atenolol in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;5:511-521.
99. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch. Int. Pharmacodyn* 1962; CXL, No 1-2:183-188.
100. Mullen JC, Khan N, Weisel RD, Christakis GT, Teoh KH, Madonik MM, Mickle DAG, Ivanov J. Atrial activity during cardioplegia and postoperative arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:558-565.

- 101.Munsif AN, Prakash A, Krol RB, Mathew P, Lewis C, Saksena S. Crista terminalis, atrial septal and coronary sinus activation during single and dual site atrial pacing. PACE 1996;19 part II:578.
- 102.Murgatroyd FD, Nitzsche R, Slade AKB, Limousin M, Rosset N, Camm AJ. A new pacing algorithm for overdrive suppression of atrial fibrillation. PACE 1994;17:1966-1973.
- 103.National Center for Health Statistics, Lawrence L. Detailed diagnoses and procedures for patients discharged from short-stay hospitals: United States 1984. Vital and health statistics: Series 13.No.86.Washington, D.C.:Government Printing Office,1986. (DHHS publication no.(PHS) 86-1747)
- 104.National Center for Health Statistics. Public Use Data Tape Documentation:1995 National Ambulatory Medical Care Survey.Hyattsville,Md:National Center for Health Statistics, US Public Health Service;1997.
- 105.Neugebauer A, Mende M, Kolb HJ, Rother T, Engelmann L, Pfeiffer D. Long term results of synchronous biatrial pacing for preventing of symptomatic atrial fibrillation. PACE 1999;22 part II: 875.
- 106.Neugebauer A, Pfeiffer D, Walter T, Kluge P, Engelmann L. Permanente biatriale Stimulation zur Prophylaxe atrialer Tachyarrhythmien. Herzschr Elektrophys 1998;9:96-98.
- 107.Neuzner J, Sperzel J, Pitschner HF, Schwarz T, Ehrlich W, Schulte B, Haberbosch W. Bipolar atrial sensing thresholds in sinus rythm and atrial tachyarrhythmias. Europace 1999;1:135-139.
- 108.Ng KS, Ng WL, Chia BL. Comparative acute efficacy of dual site right atrial pacing versus biatrial pacing versus lone coronary sinus pacing in prevention of atrial fibrillation. PACE 1999;22 part II: 56.

- 109.Nyström U, Edvardson N, Berggren H, Pizzaralli GP, Radegran K. Oral sotalol reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;41:34-37.
- 110.Ohe T, Matsuhisa M, Kamakura S, Yamada J, Sato I, Nakajima K, Shimomura K. Relation between the widening of the fragmented atrial activity zone and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1983;53:1219-1222.
- 111.Ohm OJ, Morkrid L, Skagseth E. Temporary pacemaker treatment in open heart surgery: variation in myocardial treshold, tissue and interface impedance in man. *PACE* 1980;3:150-158.
- 112.Ohm OJ, Skagseth E. Temporary pacemaker treatment in open heart surgery: pre- to postoperative changes in electrogram characteristics. *PACE* 1980;5:600-606.
- 113.Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997;20:1429-1434.
- 114.Orr WP, Tsui S, Stafford PJ, Pillai R, Bashir Y. Feasability of synchronised biatrial pacing for preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *JACC* 1998;1045-161.
- 115.Orr WP, Tsui SS, Staford PJ, Pillai R, Bashir Y. Synchronised biatrial pacing for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *PACE* 1999;22 part II: 755.
- 116.Papageorgiou P, Anselme F, Kirchhof C, Monahan K, Rasmussen CAF, Epstein LM, Josephson ME. Coronary sinus pacing prevents induction of atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1893-1898.
- 117.Papageoriou P, Monahan K, Boyle NG, Seifert MJ, Besick P, Zebede J, Epstein LM, Josephson ME. Site-depent intra-atrial conduction delay. *Circulation*.1996;94:384-389.

118. Phillips KA, Shlipak MG, Coxson P, Heidenreich PA, Hunink MG, Goldman PA, Williams LW, Weinstein MC, Goldman L. Health and economic benefits of increased beta-blocker use following myocardial infarction. *JAMA* 2000;21:2748-2754.
119. Prakash A, Delfaut P, Krol RB, Saksena S. Regional right and left atrial activation patterns during single- and dual-site atrial pacing in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:1197-1204.
120. Prakash A, Saksena S, Hill M, Krol RB, Munsif AN, Giorgberidze I, Mathew P, Mehra R. Acute effects of dual-site right atrial pacing in patients with spontaneous and inducible atrial flutter and fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1007-14.
121. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-2461
122. Redle JD, Khurana S, Marzan R, McCullough PA, Stewart JR, Westveer DC, O'Neill WW, Bassett JS, Tepe NA, Frumin HI. Prophylactic oral amiodarone compared with placebo for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1999;138:144-150.
123. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988;62:395-410.
124. Revault G, Victor F, Pavin D, et al. Long-term effects of biatrial synchronous pacing to prevent drug refractory atrial tachyarrhythmias. *PACE* 1999;22 part II: 755.
125. Roberts SA, Diaz C, Nolan PE, Salerno DM, Stapczynski JS, Zbrozek AS, Ritz EG, Bauman JL, Vlasses PH. Effectiveness and costs of digoxin treatment for atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1993;72:567-573.
126. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Bertini G, Gensini GF, Galanti C. Left atrial size changes in patients with paroxysmal lone atrial fibrillation. *Angiology* 1996;8:797-801.

127. Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE, Herman MV. Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:331-335.
128. Sack S, Wolfhard U, Fuchs JB, Dagres N, Knocks M, Oldenburg O, Wieneke H, Golles A, Erbel R. Paroxysmale Vorhofftachykardien beim älteren Menschen mit Zweikammerschrittmacher. *Herzschr Elektrophys* 1998;9:91-92.
129. Saksena S, Prakash A, Hill M, Krol RB, Musif AN, Mathew PP, Mehra R. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:687-694.
130. Sato S, Yamauchi S, Schuessler RB, Boineau JP, Matsunaga Y, Cox JL. The effect of augmented atrial hypothermia on atrial refractory period, conduction, and atrial flutter/fibrillation in canine heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:297-306.
131. Schoels W, Becker R. Mechanisms of pacing interventions in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:13-17.
132. Schweikert RA, Grady TA, Gupta N, Augostini RS, Horiatis VI, French SN, McCarthy PM, Chung MK. Atrial pacing in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *JACC* 1998;104:5-162.
133. Seitelberger R, Hannes W, Gleichauf M, Keilich M, Christoph M, Fasol R. Effects of diltiazem on perioperative ischemia, arrhythmias, and myocardial function in patients undergoing elective coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:811-821.
134. Shumacker HB Jr. The evolution of cardiac surgery. Bloomington, Indiana. Indiana University Press 1992:185-186.
135. Simpson R, Foster JR, Gettes LS. Atrial excitability and conduction in patients with interatrial conduction defects. *Am J Cardiol* 1982;50:1331-1337.

- 136.Sopher SM, Murgatroyd FD, Slade AK, Ward DE, Rowland E, Canun AJ. Dual side atrial pacing promotes sinus rhythm in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92 suppl I:532.
- 137.Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance on human atrial muscle: a model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res.* 1988;62:811-832.
- 138.Stabile G, Senatore G, de Simone A, Turco P, Coltorti F, Nocerino P, Vitale DF, Chiariello M. Determinants of efficacy of atrial pacing in preventing atrial fibrillation recurrences. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:2-9.
- 139.Stafford PJ, Kolvekar S, Cooper J, Fothergill J, Schlindwein F, De Bono DP, Spyt TJ, Garratt CJ. Signal averaged p wave compared with standard electrocardiography or echocardiography for prediction of atrial fibrillation after coronary bypass grafting. *Heart* 1997;77:417-422.
- 140.Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong SC, Gelernt M, Sciacca R, Menchavez E. Value of the p-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 1993;88:2618-2622.
- 141.Suttorp MJ, Kingma JH, Peels HOJ, Koomen EM, Tijssen JGP, van Hemel NM, Defauw JAM, Ernst SMPG. Effectiveness of sotalol in preventing supraventricular tachyarrhythmias shortly after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1991;68:1163-1169.
- 142.Taylor GJ, Mikell FL, Moses W. Determinants of hospital charges for coronary artery bypass surgery: the economic consequences of postoperative complications. *Am J Cardiol.* 1990;65:309-313.

143. The national heart, lung, and blood institute working group on atrial fibrillation, Bethesda Maryland. Atrial fibrillation: current understandings and research imperatives. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1830-1834.
144. Tse HF, Lau CP, Lee K. Effect of different site of atrial pacing on local atrial conduction delay in patients with atrial fibrillation. *JACC* 1997;29:1067-92.
145. Villani GQ, Nollo G, Aschieri D, Rosi A, Capucci A. Role of the autonomic influence in lone paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 1997;20 part II:278.
146. Viskin S, Golovner M, Malov N, Fish R, Alroy I, Villa Y, Laniado S, Kaplinsky E, Roth A. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1999;20:1429-1434.
147. Waktare JEP, Hnatkova K, Mugratroyd FD, Alferness C, Camm AJ, Malik M. Patterns of RR sequences prior to the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 1997;20 part II:244.
148. Waldo AL, MacLean WAH, Cooper TB. The use of temporarily placed epicardial atrial wire electrodes for the diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias following open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:500-505.
149. Waldo AL. Atrial fibrillation following open heart surgery: Mechanism and treatment. Futura publishing Company, Inc. Armonk, NY, 1994 .
150. Weber UK, Osswald S, Huber M, Buser P, Skarvan K, Stulz P, Schmidhauser C, Pfisterer M. Selective versus non-selective antiarrhythmic approach for prevention of atrial fibrillation after coronary surgery: is there a need for pre-operative risk stratification?. *Eur Heart J* 1998;19:794-800.
151. White HD, Antman EM, Glynn MA, Collins JJ, Cohn LH, Shemin RJ, Friedman PL. Efficacy and safety of timolol for prevention of supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1984;70:479-484.

152. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-1968.
153. Willems S, Weiss C, Meinertz T. Tachyarrhythmias following coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, mechanisms and current therapeutic strategies. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45(5):232-237.
154. Witte K, Thackray S, Clark AL, Cooklin M, Cleland JG. Clinical trials update: Improvement-HF, Copernicus, Mustic, Aspect-II, Apricot and Heart. *Eur J Fail* 2000;4:455-460.
155. Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, Inoue M, Hayami N, Shuzui Y, Omata M. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997;5:1537-1541.
156. Yu WC, Chen SA, Tai CT, Feng AN, Chang MS. Effects of different atrial pacing modes on atrial electrophysiology. *Circulation* 1997;96:2992-2996.
157. Yu WC, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Tai CT, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Prevention of the initiation of atrial fibrillation: mechanism and efficacy of different atrial pacing modes. *PACE* 2000;3:373-379.
158. Zhu DWX, Sun H, Espada R, Reardon M, Letsou G, Spencer WH. Application of biatrial pacing in post coronary artery bypass grafting patients for prevention of atrial fibrillation. *PACE* 1997;20 part II:2295-2366.

6. Lebenslauf

Rosbach, den 28.07.2002

Thomas Neumann
Kurt- Schumacher- Str. 40
61191 Rosbach

1. Persönliche Angaben

Familienstand: verheiratet

Staatsangehörigkeit: deutsch

Alter: 31 Jahre

Geburtsort: Frankfurt am Main

Ehefrau: Anja Neumann, Gymnasiallehrerin
Kind: Nico Neumann
Eltern: Erika Neumann, Hausfrau
Gerd- Dieter Neumann, Dipl.-Ingenieur
Bruder: Jürgen Neumann, Jurist

Ausbildung:

1978	Grundschule, Rosbach v.d.H.
1982	Gymnasium, Augustinerschule, Friedberg
1989	Abitur
1990	Zivildienst
1990	Studienbeginn an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main
08/93	Physikum
08/94	1. Staatsexamen
09/96	2. Staatsexamen

10/97	3. Staatsexamen
11/97	Einstellung als AiP in der kardiologischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim
5/99	Ende AiP bzw. Weiterbeschäftigung als Assistenzarzt in der kardiologischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik
1/00	Postervortrag über biatriales pacing nach ACVB-Operationen auf der deutschen Herzschrittmachertagung in Saarbrücken; Veröffentlichung des Artikels in der Zeitschrift für Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie.
11/00	Veröffentlichung eines Artikels in der Zeitschrift für Kardiologie: „Doppelte Ventrikelerregung bei dualer AV- Knoten-Leitungsphysiologie: Katheterablation des langsamen Leitungsweges des dualen AV- Knotens“.
1/01	Wechsel in die Abteilung für Elektrophysiologie als wissenschaftlicher Mitarbeiter und Assistenzarzt

7. Danksagung

Allen Kollegen, die bei der Entstehung und Durchführung der vorliegenden Arbeit beigetragen haben, möchte ich sehr herzlich danken.

Mein Dank gilt vor allem den Herren Prof. C-W. Hamm und Prof. W-P. Klövekorn ohne die diese Arbeit in der täglichen Routine eines hochspezialisierten Krankenhauses niemals möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt vor allem Herrn Chefarzt Privatdozent Dr. med. J. Neuzner für die Bereitstellung des Themas, die sehr gute Betreuung und die meines Erachtens unvergleichliche Art und Weise mich bezüglich des Promotionsvorhabens als auch meiner ärztlichen Weiterbildung unentwegt voranzutreiben.

Ich danke auch allen Krankenschwestern der Kerckhoff-Klinik, insbesondere der herzchirurgischen Intensivstation und der kardiologischen Intensivstation, ohne deren vorbildliche Mitarbeit die praktische Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Desweiteren möchte ich mich für die freundliche Unterstützung des Institutes für medizinische Informatik (Leiter Prof. Dr. J. Dudeck) der Universität Gießen bedanken.

Thomas Neumann

